

ANNÉE 1931

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

JEAN CAMUS

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né à Compiègne (Oise). le 4 Juillet 1902

Travail du Laboratoire d'Hydrologie et Climatologie thérapeutique
de la Faculté de Médecine de Paris. Professeur : Maurice VILLARET

Techniques d'Hydrologie expérimentale

APPLICABLES A

l'Etude de l'Action pharmacodynamique des Eaux minérales sur les Muscles lisses

Président : M. Maurice VILLARET, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, EDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1931

THESE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N° _____

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

JEAN CAMUS

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né à Compiègne (Oise), le 4 Juillet 1902

Travail du Laboratoire d'Hydrologie et Climatologie thérapeutique
de la Faculté de Médecine de Paris. Professeur : Maurice VILLARET

Techniques d'Hydrologie expérimentale

APPLICABLES A

l'Etude de l'Action pharmacodynamique des Eaux minérales sur les Muscles lisses

Président : M. Maurice VILLARET, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1931

LE DOYEN. . . . M. BALTHAZARD.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	GRÉGOIRE.
Physiologie.	BINET.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	CLERC.
Pathologie chirurgicale.	LENOTANT.
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	LœPER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZAR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée.	RATHERY.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie.	M. VILLARET.
	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.	NCBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
	DELBET.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire.	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.
ALAJOUANINE . Neurologie et psy- chiatry.	LABBÉ (Henri). . Chimie biologique.
AUBERTIN. . . . Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri). Pathologie médicale.	LEMAITRE. . . . Oto-rhino-laryngolo- gie.
BROCQ. Pathologie chirurgi- cale.	LEVEUF. Pathologie chirurgic.
BRULÉ. Pathologie médicale.	LÉVY-VALENSI. . Neuro-psychiâtrie.
CADENAT. Pathologie chirurgi- cale.	LIAN. Pathologie médicale.
CATHALA. Pathologie médicale.	MILLOT. Histologie.
CHARROL. Pathologie médicale.	MONDOR. Pathologie chirurgic.
CHEVALLIER. . . . Pathologie médicale.	MOREAU. Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie chirurgi- cale.	MOULONGUET. . Pathologie chirurgic.
DOGNON. Physique.	MOURE. Pathologie chirurgic.
DONZELOT. Pathologie médicale.	MULON. Histologie.
ÉCALLE. Obstétrique.	N. Physiologie.
FEY. Urologie.	OBERLING. . . . Anatomie pathologiq.
GARNIER. Pathologie expéri- mentale.	OLIVIER. Anatomie.
GASTINEL. Bactériologie.	PIÉDELIEVRE. . Médecine légale.
GATELLIER. . . . Pathologie chirurgi- cale.	PORTES. Obstétrique.
GIROUD. Histologie.	QUÉNU. Pathologie chirurgi- cale.
HARVIER. Pathologie médicale.	RICHET. Physiologie.
HAZARD. Pharmacologie.	SAUNIÉ. Chimie biologique.
HOVELACQUE. . . Anatomie.	SÉZARY. Dermatologie et sy- philigraphie.
HUTINEL. Pathologie médicale.	VALLERY-RADOT (Pasteur). . . . Pathologie médicale.
HUGUENIN. . . . Anatomie pathologi- que.	VAUDESCAL. . . Obstétrique.
JOANNON. Hygiène.	VELTER. Ophtalmologie.
	VERNE. Histologie.
	VIGNES. Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	MM.
BUSQUET. Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
GUÉNIOT. Obstétrique	RETTNER. Histologie.
LEQUEUX. Obstétrique.	ZIMMERN. Physique.
LEROUX. Anatom. patologique.	

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale	HEITZ-BOYER . . .	Clinique chirurgicale (suite)
CHIRAY		MATHIEU	
DEBRÉ		MOCQUOT	
DUVOIR		PROUST	
FIESSINGER		SCHWARTZ	
LIGNEL-LAVASTINE . .		LE LORIER	
BASSET	Clinique chirurgicale	LÉVY-SOLAL	Clinique obstétricale
CHEVASSU		METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT		Éducation physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 2 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

LE DOCTEUR CAMILLE CAMUS

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui fut mon premier maître et dont l'extrême
bon sens clinique et la haute conscien-
ce professionnelle me serviront toujours
d'exemple.*

A LA MÉMOIRE DE MON JEUNE COUSIN

HENRI CAMUS

*Enlevé à notre affection au seuil de ses études
médicales.*

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

LE PROFESSEUR MAURICE VILLARET

PROFESSEUR D'HYDROLOGIE ET CLIMATOLOGIE
THÉRAPEUTIQUES

MÉDECIN DE L'HÔPITAL NECKER

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui nous a accepté dans son service comme
externe et nous a inspiré ce travail élaboré
dans son laboratoire.*

*Hommage de profond respect et de vive re-
connaissance pour les précieux enseigne-
ments qu'il continue à nous prodiguer.*

A M. LE DOCTEUR L. JUSTIN-BESANÇON

CHEF DE CLINIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

DOCTEUR ÈS-SCIENCES

*Qui nous a guidé avec bienveillance de ses
précieux conseils.*

*En témoignage de vive gratitude, et de respec-
tueux attachement.*

AUX MAITRES DE MON EXTERNAT DES HOPITAUX
DE PARIS

1924. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DESMARET.
1925. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LAIGNEL-LAVASTINE.
1926. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HARVIER.
1927. M. LE DOCTEUR COUTELA.
1928. M. LE PROFESSEUR COUVELAIRE.
1930. M. LE PROFESSEUR VILLARET.

A MM. HENRI BENARD, PROFESSEUR AGRÉGÉ, MÉDECIN DES
HOPITAUX. HAGUENAU, PARAF, MÉDECINS DES HOPITAUX.
JEAN RAVINA, ACCOUCHEUR DES HOPITAUX. ROBERT SOU-
PAULT, CHIRURGIEN DES HOPITAUX. BITH, BRIN ET
SAINT GIRON, ANCIENS CHEFS DE CLINIQUE A LA FACULTÉ.
JEAN BOURGEOIS, ET WAHL, CHEFS DE CLINIQUE A LA FA-
CULTÉ. WALLICH, INTERNE DES HOPITAUX, MÉDAILLE D'OR.
CACHERA ET ROGER EVEN, INTERNES DES HOPITAUX.

AU DOCTEUR PAUL BERNARD

AU DOCTEUR PIERRE ROGÈS

A TOUS MES AMIS, COLLÈGUES ET CAMARADES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

Avant-Propos

Limites imposées aux recherches

En entreprenant de rapporter dans ce travail les techniques applicables à l'hydrologie expérimentale des muscles lisses, mises au point ces temps derniers dans le laboratoire d'Hydrologie et Climatologie thérapeutiques de la Faculté de Médecine de Paris, notre but a été de vérifier les points suivants :

1° Les eaux minérales ont-elles une action sur les muscles lisses ?

2° Pour un muscle lisse donné et une eau minérale donnée, cette action est-elle constante ?

3° Les techniques expérimentales utilisées en pharmacodynamie sont-elles applicables à l'hydrologie ?

4° Est-il possible enfin, de trouver dans ces techniques un moyen de préciser nos connaissances biologiques des eaux minérales et un procédé d'étalonnage de ces substances pharmacodynamiques complexes que sont ces eaux ?

Ces limites excluent donc :

— De tirer prématurément de ces recherches aucune conséquence clinique.

— De préciser pour le moment par quel mécanisme les eaux minérales agissent sur les muscles lisses.

C'est pourquoi, notre thèse sera avant tout :

— Un exposé des techniques d'hydrologie expérimentale applicables à l'étude de l'action pharmacodynamique des eaux minérales sur les muscles lisses ;

— Une présentation objective sous forme de tracés, des résultats obtenus.

Quant à la discussion d'hydrologie générale qui la termine, elle vise uniquement à montrer les difficultés du problème et non à les résoudre.

Techniques

Différentes techniques peuvent être appliquées aux recherches d'hydrologie expérimentale concernant les muscles lisses.

Nous décrirons successivement dans un premier chapitre, les techniques des expériences dont le but est de rechercher et de vérifier les effets directs des eaux minérales sur les différents muscles lisses et leur innervation autonome. Les méthodes utilisées sont les techniques pharmacodynamiques d'études sur les organes isolés :

- a. Anse intestinale
- b. Vésicule biliaire
- c. Bronches
- d. Uretère
- e. Vessie
- f. Utérus.

Nous pouvons en rapprocher les recherches de perfusion du tronc et des membres postérieurs démontrant :

— l'action des eaux minérales sur la vasomotricité et qui furent pratiquées sur la grenouille et le cobaye.

Nous décrirons ensuite, dans un deuxième chapitre, les techniques utilisées pour étudier l'action des eaux minérales sur le système nerveux végétatif général, c'est-à-dire sur le sympathique et le para sympathique.

Telles sont :

1° les expériences démontrant les effets des eaux minérales sur :

— l'innervation extrinsèque du cœur et sur

— la pression artérielle
qui furent pratiquées sur le chien.

2° Les expériences portant sur la musculature irienne et son innervation, pratiquées sur le lapin vivant.

CHAPITRE I

Les Techniques de recherches sur les Organes isolés

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Les différentes expériences concernant l'action pharmacodynamique des eaux minérales sur la fibre musculaire lisse dont nous allons exposer les techniques, ont été effectuées méthodiquement en se basant sur un principe général d'études pharmacodynamiques déjà énoncé à propos de l'hydrologie expérimentale de l'intestin isolé du lapin par MM. Maurice Villaret, L. Justin-Besançon, Albert Marcotte et Mlle Bernheim (1).

Ce principe est le suivant :

« On fait agir une eau minérale sur un muscle lisse isolé dont le système sympathique ou parasympathique est inhibé ou excité par une substance pharmacodynamique spécifique et on cherche à déterminer quelle est la drogue qui est antagoniste de l'eau étudiée ».

Une telle méthode peut donc être qualifiée de « méthode

(1) MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON, ALBERT MARCOTTE et Mlle BERNHEIM. — L'intestin isolé du lapin. Son emploi en hydrologie expérimentale. — *Annales de la Société d'Hydrologie*, n° 6, A, 1929-1930.

d'opposition » par analogie avec les méthodes d'opposition utilisées en physique.

En effet, les recherches de pharmacocrenologie ont permis de classer rigoureusement un certain nombre de substances étudiées d'après leur action élective sur le système sympathique ou parasympathique. Cette classification ne vaut, bien entendu, *que pour les organes isolés et non pour l'organisme entier, la plupart des substances agissant sur le système végétatif présentant une action amphotrope.*

C'est ainsi que, d'une façon générale, on peut distinguer :

- a. Les excitants du sympathique : adrénaline éphédrine.
- b. Les paralysants du sympathique : ergotamine, bases xanthiques, et dans certaines conditions les phénols, l'atropine (Waucumont (1)).
- c. Les excitants du parasympathique : pilocarpine, éserine, acétylcholine.
- d. Les paralysants du parasympathique : atropine, scopolamine, etc.

A côté de ces substances qui agissent sur le muscle, par l'intermédiaire du système nerveux végétatif, il faut placer celles dont l'influence se fait sentir directement sur l'élément musculaire, et là encore il faut distinguer deux groupes :

- a. Les excitants musculaires tels que le chlorure de baryum, les digitaliques, et les strophantiques.
- b. Les dépresseurs musculaires, tels que la quinidine.

La méthode suivie consiste donc à faire agir, sur un muscle lisse isolé, l'une quelconque de ces drogues sympathicomimétiques, vagomimétiques ou musculaires et à rechercher ensuite s'il existe une eau minérale capable de neutraliser ses effets.

(1) R. WAUCOMONT. — Recherches sur la pharmacodynamie générale de l'intestin. — *Arch. internationales de pharmacodynamie et de thérapie*, vol. XXXVI, fasc. III, p. 285-386.

Ces directives d'ordre général étant exposées, quelques faits sont à préciser, au point de vue purement technique.

— Les fibres musculaires lisses sont extrêmement sensibles aux variations de la température du milieu où sont immergés les organes isolés. Par conséquent, il est absolument nécessaire de poursuivre toutes les recherches dans un thermostat d'assez grandes dimensions, maintenant rigoureusement constante la température de ce milieu physiologique d'une part, et d'une certaine quantité, d'autre part, des eaux minérales à étudier. Il est indispensable en effet de n'opérer qu'avec des eaux minérales d'un degré thermique égal à celui de ce milieu physiologique.

— Le liquide physiologique constamment employé pour toutes les expériences que nous allons rapporter est un liquide de Ringer-Locke, dont il est utile de préciser la composition exacte.

Celui-ci a pour formule :

Chlorure de sodium.....	92 gr.
Chlorure de potassium.....	4 gr. 20
Chlorure de calcium.....	1 gr. 80
Bicarbonate de soude.....	1 gr. 50
Eau distillée q. s. p.....	1000 cc.,
Glucose pur.....	10 gr.

Cette formule donne la solution mère, conservée à la glacière et dont on dilue 100 cc. dans 900 cc. d'eau distillée au moment de l'emploi. Ce liquide de Ringer-Locke ainsi obtenu a en général un pH voisin de 7,2 que l'on ramène au pH 7,7 par addition progressive d'une solution diluée de bicarbonate de soude.

D'autres liquides physiologiques ont été employés.

Dans ses récentes études sur la pharmacodynamie géné-

(1) R. WAUCOMONT. — Recherches sur la pharmacodynamie générale de l'intestin. — Loc. cit.

rale de l'intestin, R. Waucomont (1), préfère utiliser un liquide ayant pour formule :

Bicarbonate de soude.....	0,3
Chlorure de potassium.....	0,42
Chlorure de calcium cristallisé.....	0,24
Chlorure de sodium.....	9
Eau distillée	1000

le pH de ce liquide étant de 7,85.

Nous donnerons également plus loin la composition du liquide de Locke que nous avons utilisé pour la perfusion du train postérieur de grenouille.

Qu'il nous soit permis de signaler l'importance que présente la détermination exacte du pH du liquide dans lequel vont être poursuivies les expériences. Comme nous le verrons en discutant les résultats obtenus sur les propriétés pharmacodynamiques des eaux minérales, les variations de la concentration en ions H des liquides utilisés ont une influence capitale sur le fonctionnement des fibres musculaires lisses.

— Non moins importantes sont les variations de la pression osmotique, aussi faudra-t-il tenir grand compte de la concentration moléculaire des sources étudiées et dans certains cas, isotoniser l'eau avant de l'étudier. Et à ce propos, il convient d'insister sur une source d'erreur possible de la méthode. En effet, quel que soit le moyen par lequel on a obtenu l'isotonie (addition de glucose, de saccharose, de chlorure de sodium, de sulfate de soude) il est indispensable que les résultats pharmacodynamiques aient été les mêmes pour que l'on puisse en faire foi. Encore n'est-il possible d'affirmer que le procédé d'isotonisation n'a pas altéré les qualités de la source considérée que si l'eau minérale isotonisée a déterminé les mêmes effets que dans les conditions naturelles.

— Ajoutons enfin, qu'il est absolument indispensable d'étudier l'action d'une eau minérale sur chacun des muscles lisses et qu'on ne peut déduire de son action sur l'un d'entre eux ses propriétés générales sur la fibre musculaire lisse. Comme le rappelait récemment M. Tinel, « chaque viscère, chaque fonction, chaque territoire, — tout en restant soumis aux influences régulatrices centrales — possède pour ainsi dire lui-même son petit système végétatif avec son individualité propre, avec son excitabilité personnelle, avec ses susceptibilités pharmacodynamiques particulières ».

a. — TECHNIQUES DE RECHERCHES SUR L'INTESTIN ISOLÉ

Pour l'étude de l'action des eaux minérales sur l'anse intestinale isolée, trois techniques d'étude peuvent être mises en œuvre. Aussi décrirons-nous successivement :

1° la technique classique d'enregistrement des mouvements pendulaires de l'intestin isolé ; puis,

2° la technique moins souvent employée de l'inscription des variations de la pression intérieure d'une anse isolée ; enfin,

3° une technique spéciale d'enregistrement simultané des mouvements pendulaires et péristaltiques de l'intestin isolé, récemment mise au point par MM. Maurice Villaret et L. Justin-Besançon et Mlle Y. Bernheim (1).

1° Inscription des mouvements pendulaires

L'animal d'étude est le lapin : les mouvements pendulaires de son intestin grêle présentent, en effet, une régularité tout à fait remarquable.

(1) Enregistrement simultané des mouvements pendulaires et péristaltiques de l'intestin isolé. — Compte rendu de la Société de Biologie, 19 juillet 1930.

On prélève un fragment, en une partie — autant que possible toujours la même — de l'intestin grêle. Après avoir lavé ce segment intestinal dans une solution de Ringer-Locke à 38°, on le suspend dans un myographe de Gautrelet. On immerge cette préparation dans une quantité suffisante de liquide de Ringer-Locke — de 200 cc. à 300 cc. en général — maintenu depuis déjà un certain temps dans un large thermostat à la température de 38° ainsi que nous l'avons indiqué.

Dans le récipient où baigne la préparation d'anse intestinale isolée on fait arriver constamment un courant d'oxygène.

On enregistre les mouvements transmis par le style du myographe (au préalable équilibré à l'aide d'un peu de cire molle) sur le cylindre électrique de Boulitte, animé d'un mouvement très lent.

Pour l'étude de l'action d'une eau minérale, on enlève 20 cc. à 100 cc. de la solution de Ringer-Locke et on les remplace par une quantité équivalente de l'eau à étudier, amenée par son séjour dans le thermostat au degré thermique voulu.

Bien entendu, chaque nouvelle expérience doit être poursuivie avec un segment frais d'intestin ; dans d'autres cas, pour une étude comparative, il suffit de laver l'organe isolé et de siphonner complètement le liquide dans lequel il est immergé avant d'effectuer une nouvelle épreuve.

Toutes les recherches que nous rapporterons plus loin ont été poursuivies sur des fragments de jejunum fraîchement prélevés sur un lapin qu'on vient de sacrifier.

2° Inscription des variations de pression inférieure

La technique de l'inscription des variations de pression intérieure a été employée pour la première fois par Tren-

delenbourg (1). M. Baur (2) en a fait une étude complète en 1923 et a montré que la dilatation de l'intestin provoque un péristaltisme dont la fréquence et la force augmentent sous l'influence de la pression causée par la distension, tout au moins jusqu'à un certain quantum (2 cm,5). Pour Waucomont (3), l'élévation lente de la pression interne augmente le tonus, avec accroissement de l'amplitude des contractions, même en présence d'atropine.

Cette technique est extrêmement simple : on prélève sur un lapin récemment sacrifié une anse intestinale d'environ 7 cm. de long.

A une extrémité on pratique une ligature qui obstrue la lumière de l'intestin. On fixe l'autre extrémité sur un tube de verre creux. Ce tube peut être mis en relation, par l'intermédiaire d'un robinet à trois voies, d'une part avec un flacon rempli de liquide de Ringer-Locke, d'autre part, avec une capsule manométrique très sensible. On fait arriver dans l'anse intestinale une certaine quantité du liquide de Ringer-Locke contenu dans le flacon-réservoir jusqu'à une pression déterminée mesurée à l'aide d'un manomètre à eau placé sur le trajet. Puis changeant de position le robinet à trois directions, on met la préparation en relation avec la capsule d'inscription dont le style inscrit sur le cylindre les variations de pression interne de l'anse ainsi isolée.

Cette technique présente un défaut capital : c'est que les variations de pression interne sont la composante des contractions pendulaires et péristaltiques de l'anse intestinale, c'est pourquoi MM. Maurice Villaret et L. Justin-Besançon ont été amenés à mettre au point une nouvelle méthode d'étude qui permet d'enregistrer tout à la fois les mouvements pendulaires et péristaltiques de l'intestin isolé.

(1) TREDELENBOURG. — *Archiv. f. exp. Path. und Pharm.*, 81, p. 55, 1917.

(2) M. BAUR. — Studien über Die Dünndamperistaltik. — *Arch. für exp. Pathol. und Pharmak.*, Bd. 100, p. 95 et suiv., 1923.

(3) R. WAUCOMONT. — Loc. cit.

3° Enregistrement simultané des mouvements pendulaires et péristaltiques de l'intestin isolé

Cette technique que ces auteurs ont décrit récemment à la Société de Biologie (19 juillet 1930) constitue un perfectionnement de celle qui avait été initialement proposée par Trendelenbourg. Leur appareil est une modification du myographe de Gautrelet, dont la tige de verre est remplacée par un tube creux en J.

Une extrémité de l'anse intestinale est fixée à la petite branche légèrement renflée de ce tube en J. La lumière intestinale est obturée par une ligature au niveau de l'extrémité libre de cette anse et fixé en outre au style inscripteur du myographe.

Ainsi on peut, en faisant arriver par le dispositif précédemment décrit du liquide de Ringer-Locke sous une pression connue à l'intérieur de l'anse intestinale enregistrer les variations de la tension intérieure grâce à une capsule manométrique mise en relation avec le tube de verre. Le tracé ainsi obtenu donne donc la représentation graphique des mouvements péristaltiques, tandis que les mouvements pendulaires sont inscrits simultanément par le style du myographe.

L'avantage de ce dispositif est sa très faible inertie : comme on pourra le constater sur les tracés que nous publions plus loin, il permet de distinguer très nettement les mouvements pendulaires des mouvements péristaltiques.

b. — TECHNIQUES DE RECHERCHES SUR LA VÉSICULE BILIAIRE

Beaucoup plus importantes sont les difficultés techniques qui concernent les expériences d'hydrologie expérimentale sur la vésicule biliaire. En collaboration avec M. le Docteur Marcotte, MM. Maurice Villaret et L. Justin-Besançon, renonçant à employer la technique d'étude sur un anneau musculaire découpé dans la vésicule biliaire, méthode qui

a d'ailleurs donné déjà quelques renseignements intéressants dans les mains de MM. Chiray et Pavel, ont mis au point une technique nouvelle qui permet un enregistrement particulièrement précis des mouvements rythmiques de faible amplitude du cholécyste.

Cette technique est une modification de la technique décrite par Ischiyama, et dans laquelle on enregistre les variations de pression interne de la vésicule biliaire tout entière.

L'animal d'expérience est le chien. On enlève rapidement sur l'animal qu'on vient de sacrifier, la vésicule biliaire et on la monte sur un tube de verre creux communiquant avec un robinet à trois directions. Ce robinet permet de mettre cette préparation en relation, soit avec un réservoir rempli de liquide de Locke, soit avec une capsule manométrique très sensible.

A l'aide du flacon réservoir, on remplit le cholécyste de liquide de Locke sous sa tension physiologique (tension mesurée à l'aide d'un manomètre à eau interposé sur la communication) puis on le met en rapport avec le tambour inscripteur préalablement étalonné.

Toutes ces manipulations réclament énormément de soins, car la vésicule biliaire se révèle extrêmement sensible à toute une série d'influences physiques et chimiques, en particulier aux moindres variations de température, aux faux de concentrations ionique et moléculaire, aux changements de pression interne, etc...

c. — TECHNIQUES DE RECHERCHES SUR LA BRONCHE ISOLÉE

L'hydrologie expérimentale du muscle bronchique est d'une étude assez délicate. MM. Maurice Villaret et L. Justin-Besançon ont rapporté avec G. Vexenat (1) des constata-

(1) MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON, et G. VEXENAT (du Mont-Dore). — Recherches d'hydrologie expérimentale sur le muscle bronchique isolé. — *Annales de la Société d'hydrologie et de climatologie médicale de Paris*, t. LXX, p. 327.

tions particulièrement intéressantes d'hydrologie expérimentale sur la bronche isolée. Dans sa thèse (1), ce dernier auteur donne tous les détails concernant la pharmacodynamie de la bronche normale, d'après les travaux les plus récents, en particulier ceux de Charles Clifford Macklin (2).

La technique est un perfectionnement de la méthode de Macht et Ting (3). L'animal d'expérience est le porc. Il est absolument indispensable d'opérer sur des fragments d'organes frais prélevés aussitôt après la mort.

Dès que l'on est en possession de l'appareil respiratoire, sans lui avoir fait subir aucun lavage, on dissèque rapidement la bronche principale aussitôt après la bifurcation trachéale. Les deux tubes bronchiques ainsi obtenus ont environ 10 cm. de long et 1 cm. $1/2$ de diamètre. Ceux-ci sont placés sans délai dans une bouteille isotherme contenant du liquide de Ringer-Locke à la température de $38^{\circ}5$ environ.

Cette solution physiologique doit avoir un pH assez élevé, aux environs de 8,3. Il est important d'hyperalcaliniser ainsi par addition d'un peu de bicarbonate de soude le liquide physiologique dans lequel on va plonger la bronche. En effet, durant le trajet de l'abattoir au laboratoire, le pH tend à s'abaisser : or, les expériences ont montré qu'à l'arrivée au laboratoire, le pH ne doit pas être inférieur à 7,7 si l'on veut obtenir de bons résultats. De plus, il faut que cette solution soit largement saturée d'oxygène. Pour cela, il convient de chauffer la solution de Ringer Locke à 40° et de faire barbotter l'oxygène jusqu'à ce que la température soit redescendue aux environs de 39° .

Dès l'arrivée au laboratoire, les bronches sont disséquées

(1) VEXENAT GEORGES. — La bronche isolée. Recherches de Physiologie et d'Hydrologie expérimentale. — Thèse Paris, n° 159, 1929, A. Legrand, éditeur, 160.

(2) CHARLES CLIFFORD MACKLIN. — *Physiological review*, vol. IX, n° 1. — La musculature des bronches et des poumons.

(3) D. I. MACHT AND GIU-CHIN-TING. — Responses to drugs of excised bronchies from normal and diseased animal. — *Journ. of Pharm. and. exp. therap.*, 1921, tome 18, p. 111.

sur une plaque de liège immergée dans une solution de Ringer-Locke à 38° de pH 7,7. Après incision de l'anneau bronchique, on délimite une bande de muscle lisse de 0 cm. 5 de large et de 4 cm. à 5 cm. de long, découpée suivant la longueur des fibres, minutieusement séparée du cartilage sous-jacent et choisie dans un endroit où il n'y ait pas de bifurcation bronchique.

Cette bande musculaire est montée sur le myographe de Gautrelet, et le tout est immergé dans 200 cc. de liquide de Ringer-Locke de pH 7,7 maintenu par un thermostat à la température de 38° et parcouru par un courant continu d'oxygène.

Il est nécessaire d'attendre avant toute expérience que l'hypertonie musculaire consécutive à la dissection ait complètement disparu.

— Cette technique assez facile si l'on n'oublie aucun détail, donne des résultats décevants pour toute faute commise. Elle a permis à ses auteurs de reprendre complètement l'étude pharmacodynamique du muscle bronchique et de décrire l'action sur le muscle lisse de différentes substances qui n'avaient pas encore été étudiées à ce point de vue, en particulier celle des dérivés solubles du camphre, des arsénobenzènes, de l'homocaféinate de soude, de la quinidine, de la thyroxine, etc...

Ces études de physiologie ont permis également de vérifier que les excitants du parasympathique et les paralysants du sympathique déterminaient la contraction du muscle bronchique alors que les paralysants du parasympathique et les existants du sympathique amenaient le relâchement de ce muscle.

d. — TECHNIQUES DE RECHERCHES SUR L'URETÈRE ISOLÉ

La meilleure technique permettant d'obtenir des contractions régulières de l'uretère isolé est celle qui a été récemment décrite par Léon Binet et Stoïcesco. Le principe de

cette méthode consiste à maintenir à l'intérieur de l'uretère une pression constante, de l'ordre de la tension physiologique qui est d'environ 16 cm. d'eau. La pression intérieure semble constituer en effet l'excitant normal de la contraction rythmique de ce muscle creux, contractions qu'il est facile de constater chez l'homme à l'aide de l'uretéro-pyloscopie.

L'animal d'expérience est le chien. Immédiatement après avoir sacrifié l'animal on prélève les uretères et on les place dans une solution de Ringer-Locke à 38°.

Un fragment d'environ 6 cm. de long est prélevé, lié à une de ses extrémités et fixé de ce côté au style inscripteur du myographe. L'autre extrémité est adaptée sur la branche légèrement renflée de la tige de verre creux qui remplace dans le myographe de Gautrellet le support habituel en verre plein. Par ce tube de verre creux on peut faire arriver dans l'uretère du liquide de Ringer-Locke sous une pression déterminée et constamment réglée à l'aide d'un dispositif analogue à celui que nous avons décrit pour l'étude de l'intestin isolé sous tension et comprenant un flacon réservoir, un manomètre et un robinet à trois directions.

MM. Maurice Villaret, L. Justin-Besançon, Roger Even et Roizès ont pu obtenir grâce à cette technique des tracés remarquablement réguliers des contractions urétérales

e. — TECHNIQUES DE RECHERCHES. SUR LA VESSIE ISOLÉE

La technique utilisée au laboratoire d'hydrologie de la Faculté pour l'étude de l'action des eaux minérales sur la vessie isolée ne présente rien de bien particulier. Cette technique est absolument identique à celle décrite plus haut pour la vésicule biliaire.

L'animal d'expérience est le chien. On prélève la vessie sur un animal de petite taille, et on la monte sur un tube de verre creux par l'intermédiaire duquel on fait arriver sous la pression physiologique du liquide de Ringer-Locke. La

vessie, ainsi mise sous tension est immergée dans une certaine quantité de ce milieu physiologique parcouru par un courant d'oxygène et ses contractions sont transmises à un tambour enregistreur qui enregistre les variations de sa pression intérieure.

f. — TECHNIQUES DE RECHERCHES SUR L'UTÉRUS ISOLÉ

L'animal d'expérience est le cobaye vierge. La technique utilisée est la technique classique en pharmacodynamie de l'enregistrement des contractions des cornes utérines du cobaye vierge.

L'utérus de cobaye, isolé entre deux ligatures, est fixé au myographe et immergé dans une solution de Ringer-Locke.

Malgré la simplicité de la méthode il a été difficile de poursuivre sur ce sujet de très longues recherches d'ordre strictement hydrologique, pour cette raison que nombre d'eaux minérales françaises employées en gynécologie se prêtent mal aux études de ce genre : les unes sont des eaux chlorurées sodiques fortes, trop hypertoniques pour être étudiées directement et dont on modifierait vraisemblablement les propriétés si on les diluait pour les ramener à l'isotonie ; d'autres sont des eaux oligométalliques et très radioactives qui semblent agir plus par leurs propriétés physiques que par leurs qualités chimiques et qui, de toute évidence, devront être étudiées dès leur émergence au griffon.

APPLICATION DES MÉTHODES DE PERFUSION AUX RECHERCHES D'HYDROLOGIE EXPÉRIMENTALE CONCERNANT LA VASO-MOTRICITÉ

Il nous a semblé intéressant de rechercher si les techniques de perfusion utilisées en pharmacodynamie pour les dosages et le contrôle biologique de certaines substances médicamenteuses, étaient applicables à l'étude des eaux minérales.

Dans ce but, nous avons utilisé les méthodes de perfusion du train postérieur de grenouille décrites par Laewen (1), Trendelenbourg (2), Fuehner (3) et celle du train postérieur du cobaye, utilisée par Jeanne Lévy et décrite dans sa thèse de Doctorat en Médecine (4).

En vue de leur application à l'hydrologie expérimentale nous avons apporté à ces techniques quelques modifications d'appareillage et de méthode que nous signalerons chemin faisant.

Ces techniques consistent à établir une circulation artificielle dans les membres postérieurs de l'animal, et à évaluer l'action vaso-motrice de l'eau minérale étudiée en mesurant le nombre de gouttes de liquide qui s'écoulent dans un temps donné par la circulation de retour.

Le principe d'expérimentation est toujours le même ; il s'agit là encore d'une méthode d'opposition :

Après avoir perfusé pendant un certain temps un liquide physiologique, liquide de Ringer-Locke par exemple, on détermine un spasme des vaisseaux par perfusion d'une substance pharmacodynamique spécifique telle que l'adrénaline, et on recherche ensuite comparativement le temps nécessaire pour lever ce spasme en perfusant tantôt avec le liquide physiologique, tantôt avec l'eau minérale à étudier.

Par ailleurs, nous avons poursuivi plusieurs expériences au cours desquelles la perfusion était poursuivie avec une solution d'adrénaline dans l'eau minérale elle-même.

I. Perfusion du train postérieur de grenouille

a) ANIMAL EMPLOYÉ.

L'animal d'expérience est *Rana esculenta*. Il est indispensable de n'opérer que sur les grenouilles de très forte taille,

(1) A. LAEWEN. — *Arch. for experim. Pathol. et Pharm.*, 51, 1904, 416.

(2) P. TRENDLENBURG. — *Archiv. f. exper. Path. et Pharm.*, 63, 1910, 165.

(3) FUEHNER. — *Nachweis u. Bestim. v. Giften*. Urban und Schwarzenburg., 1923, 188.

(4) JEANNE LÉVY. — Thèse de Paris, 1930, page 120.

faute de quoi l'on s'expose à ne trouver que des aortes filiformes dans lesquelles les canules en verre les plus fines seront très difficilement introduites.

b) APPAREIL DE PÉRUSION.

L'appareil perfuseur est constitué par un support de fonte à trois tiges le long desquelles peuvent glisser trois burettes graduées de 50 cc., dont la hauteur réglable au-dessus de la préparation permet d'augmenter ou de diminuer la pression du liquide qu'elles contiennent. La burette centrale contient le liquide de Locke, une des burettes latérales, l'adrénaline en solution soit dans le liquide physiologique (Ringer-Locke ou eau chlorurée sodique à 9/1000) soit dans une eau minérale donnée ; dans la seconde burette latérale on place l'eau minérale à étudier (Fig. 1).

Des tubes de caoutchouc de faible calibre, partent de ces burettes et aboutissent à un robinet que nous avons fait construire pour cet usage.

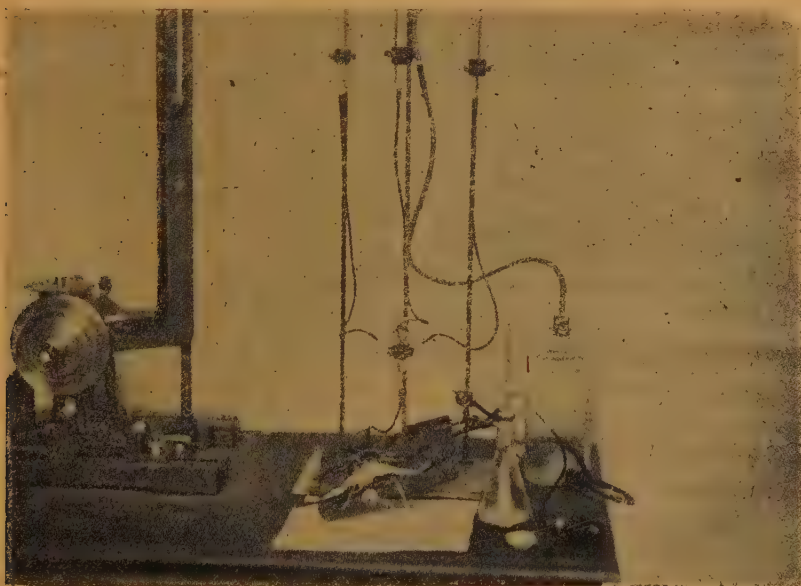


Figure 1 -

Ce robinet présente trois voies d'arrivée auxquelles aboutissent les tubes d'écoulement des trois burettes, et une voie de départ en relation avec la canule introduite dans l'aorte de la grenouille. Cette voie inférieure permet donc de perfuser le liquide contenu dans l'une quelconque des trois burettes. Il suffit ainsi d'un tour de clef pour effectuer successivement la perfusion avec du liquide de Locke, l'eau minérale à étudier ou d'une solution d'adrénaline de titre connu. (Fig. 2).



Figure 2

c) MONTAGE DE LA PRÉPARATION.

La colonne cervicale de la grenouille est sectionnée près du crâne d'un coup de ciseaux, puis la moelle dorsale détruite sur toute sa hauteur à l'aide d'une aiguille.

La grenouille est fixée sur le dos, contre une planchette de liège. La peau est incisée horizontalement entre les deux pattes antérieures, et cette incision est prolongée verticalement sur les flancs jusqu'à la racine des cuisses. Le lambeau cutané étant récliné vers le bas, la paroi abdominale musculaire est incisée au bistouri selon le même tracé ; la partie antéro-inférieure du thorax est sectionnée aux ciseaux.

Il convient de pratiquer, dès ce moment, une double ligature sur la grande veine abdominale, qui, à la partie supérieure de l'abdomen, quitte les plans superficiels de la paroi abdominale pour plonger dans la profondeur. Cette veine est alors sectionnée entre deux ligatures, et le lambeau abdominal rectangulaire est rabattu au-dessus des membres postérieurs, et épinglé ; la veine abdominale, liée à son extrémité, apparaît alors gorgée de sang, et courant le long de la ligne médiane sur ce lambeau.

La partie terminale du tube digestif est sectionnée entre deux ligatures, ce qui permet de récliner vers le haut toute la masse intestinale.

Le réseau du système porte-rénal, allant des veines iliaques à la veine cave inférieure, est lié de chaque côté ; les organes génitaux sont rabattus vers les cuisses.

Après avoir isolé avec précautions l'aorte abdominale, on y introduit une petite canule de verre extrêmement fine, dont le biseau est apprêté d'une façon assez aiguë pour « ponctionner » le vaisseau ; cette canule est montée d'avance sur un tube de caoutchouc de petit calibre, rempli d'une certaine quantité de liquide physiologique.

La préparation est ainsi posée sur le support de l'appareil de perfusion, et la canule de l'aorte mise en communication avec la voie inférieure du robinet à quatre voies.

L'afflux d'une certaine quantité de liquide de Locke sous une faible pression détermine alors une turgescence de la grande veine abdominale que l'on a eu la précaution de lier au début, ainsi que nous l'avons indiqué. Il est facile alors

de la ponctionner avec une aiguille de verre d'un calibre légèrement supérieur à celui de la canule employée pour l'aorte, et ainsi va s'écouler goutte à goutte le liquide de perfusion.

Dès lors, la préparation est prête pour les essais. La planchette de liège sur laquelle est fixée la préparation est adaptée à un support articulé dans tous les sens permettant un réglage de la hauteur et une orientation convenables.

La perfusion du train postérieur de la grenouille peut être ainsi poursuivie pendant plusieurs heures.

d) LIQUIDE DE PERFUSION.

L'emploi de la solution de Ringer-Locke, utilisée pour les expériences sur les organes isolés des mammifères, nous a procuré des incidents de technique regrettables, en particulier des arrêts inexplicables de la perfusion. Nous avons ultérieurement employé un liquide physiologique spécial pour animaux à sang froid, dont la composition est donnée d'après Clark par Sollmann (1). Cette formule est la suivante :

Chlorure de sodium.....	7 gr.
Chlorure de potassium.....	1 gr. 40
Chlorure de calcium anhydre.....	1 gr. 90
Bicarbonate de soude.....	2 gr.
Eau distillée q. s. p.....	1000 cc.

Pour préparer ce liquide, il est indispensable de faire dissoudre à part le bicarbonate seul et le chlorure de calcium seul. On les mélange ensuite à la solution des autres produits.

(1) T. SOLLMANN. — *A Manual of Pharmacology*, W. B. Saunders, édit., 1928, p. 806.

c) ENREGISTREMENT.

On enregistre la vitesse d'écoulement du liquide perfusé de la façon suivante : chaque goutte qui s'échappe de la canule introduite dans la grande veine abdominale tombe d'une hauteur de 10 cm. sur une plaque de mica fixée à l'extrémité du levier d'un tambour manipulateur; ce dernier est mis en relation, au moyen d'un tube de caoutchouc, avec un tambour inscripteur. Le style de celui-ci inscrit ainsi la chute de chaque goutte sur un cylindre enregistreur de 0 m. 30 de diamètre, faisant un tour complet en 11 minutes $1/2$. Les temps sont enregistrés simultanément par un chronographe battant toutes les secondes. Comme on peut le voir sur les tracés que nous reproduisons plus loin, la chute de chaque goutte se traduit par une suite d'encoches très régulières.

II. Perfusion du train postérieur de cobaye

La technique employée est absolument comparable à celle de Heymans et Régniers (1) sur le lapin, le chat et le chien. Elle a été appliquée au cobaye et décrite par Mlle Jeanne Lévy dans sa thèse de doctorat en médecine (2).

En vue de son application à l'étude du pouvoir vasomoteur de certaines eaux minérales, nous l'avons modifiée dans ses détails.

a) ANIMAL EMPLOYÉ.

L'animal d'expérience est le cobaye. Il est tué par saignée.

b) APPAREIL DE PERFUSION.

Nous avons conservé ici le robinet à quatre voies utilisé pour la perfusion du train postérieur de la grenouille, et

(1) C. HEYMANS et P. REGNIERS. — *Comp. R. Soc. Biol.*, 90, p. 89, 1924.

(1) P. REGNIERS. — *Archives internat. de Pharm. et de Thérap.*, 31, 303, 1926.

(2) JEANNE LÉVY. — Thèse de Paris, p. 125, 1920.

qui permet d'employer successivement plusieurs solutions données avec une simplification extrême des manipulations.

Les burettes graduées ont été remplacées par trois flacons à double embouchure supérieure, d'une contenance de un litre chacun. A l'une des embouchures est adapté un tube de verre plongeant jusqu'au fond du récipient et permettant au liquide de perfusion de refluer par des tubes de caoutchouc jusqu'au robinet à trois directions. L'autre embouchure est en communication avec un réservoir d'air dans lequel une soufflerie permet d'établir une pression constante, mesurée à l'aide d'un manomètre à mercure.

Les trois flacons sont immergés dans un thermostat électrique dont la température est maintenue constante aux environs de 41°.

Les connexions de caoutchouc interposées entre les trois flacons réservoirs et le robinet à quatre voies d'une part, et entre ce robinet et la canule de perfusion d'autre part, sont aussi courtes que possible, afin d'éviter une trop grande déperdition de chaleur du liquide perfuseur.

c) MONTAGE DE LA PRÉPARATION.

L'animal, tué, est fixé sur le dos contre une planchette de liège. On ouvre sa cavité abdominale, on retire entre deux ligatures, le tube digestif, du cardia au rectum. Le pédicule hépatique est lié, ainsi que les vaisseaux spermatiques ou utéro-ovariens. On place, pour isoler complètement la circulation du train postérieur, la chaîne d'un écraseur de Chassaignac autour du rachis, au niveau de la région lombaire. Un serrage modéré de l'appareil permet de comprimer ainsi tous les vaisseaux de la colonne vertébrale.

L'aorte et la veine cave, parallèles au devant de la colonne vertébrale sont soigneusement isolées, et les canules d'arrivée et de départ du liquide de perfusion mises en place.

La préparation, montée sur son support, est recouverte

d'une couche de coton hydrophile imprégnée de sérum physiologique tiède.

d) MILIEU LIQUIDE.

On utilise la solution de Ringer-Locke.

Elle est préparée extemporainement à l'aide de la solution mère avec les précautions habituelles.

e) TEMPÉRATURE.

Le liquide de Ringer-Locke, l'eau minérale à étudier, et la solution d'adrénaline diluée dans le liquide physiologique ou dans l'eau minérale, sont placés à l'intérieur des trois flacons réservoirs à pression constante immergés dans le thermostat à 41°. La déperdition de chaleur dans les tubes de caoutchouc et au niveau du robinet à quatre voies est telle que la perfusion s'établit aux environs de 38°.

f) ENREGISTREMENT.

La circulation artificielle établie, le liquide de perfusion s'écoule par la canule placée dans la veine cave inférieure. Chaque goutte qui s'en échappe est enregistrée par la même méthode que pour la perfusion de la grenouille.

III. Recherches générales concernant les techniques de perfusion

Ces techniques de perfusion des trains postérieurs de grenouille et de cobaye sont susceptibles, ainsi que le montrent les tracés que nous publions plus loin, de donner des résultats intéressants. Cependant, elles sont très délicates, et ne paraissent pas pouvoir fournir un test biologique très courant.

Il convient de prendre, au cours du montage de la préparation, des précautions multiples. Signalons notamment :

— la fragilité extrême de l'aorte abdominale, chez la grenouille, et de la veine cave inférieure, chez le cobaye.

— le danger d'introduction de bulles d'air dans la circulation artificielle ainsi créée.

— la facilité avec laquelle se bouchent les fines canules de verre, employées pour la perfusion du train postérieur de la grenouille notamment, et cela en utilisant le liquide de Ringer-Locke et indépendamment de l'emploi d'une eau minérale ; d'où la nécessité de nettoyer minutieusement, à chaque expérience, avec de l'eau distillée, réservoirs et canalisations, et de n'employer que des liquides physiologiques filtrés.

Enfin, il arrive fréquemment, surtout au cours des expériences sur la grenouille, qu'une perfusion trop prolongée d'une solution diluée d'adrénaline, ou celle même courte d'une solution d'adrénaline à un taux trop élevé, détermine un spasme vasculaire tel, que l'écoulement du liquide à étudier devient par la suite impossible. La pression du liquide, déterminée seulement par l'élévation de la burette-réservoir au-dessus de la préparation (élévation qui peut aller de 40 cm à 80 cm.) n'est pas suffisante, en général, pour vaincre ce spasme.

C'est pourquoi nous avons adjoint à l'appareil de perfusion de la grenouille, le réservoir à air à pression constante utilisé pour la perfusion du train postérieur du cobaye. Cet appareil permet de « débloquer » ainsi, le cas échéant, la circulation artificielle en ajoutant provisoirement, pendant 1 minute ou deux, à la pression normale donnée par l'appareil, une pression supplémentaire de quelques centimètres de mercure. Nous tenons, d'ailleurs, à faire des réserves sur l'emploi ordinaire d'un tel dispositif, sans doute un peu brutal, et on ne doit tenir pour absolu que les résultats obtenus indépendamment de son utilisation.

CHAPITRE III

Les Techniques de recherches sur l'innervation vago-sympathique générale

Les recherches poursuivies au laboratoire d'Hydrologie et Climatologie thérapeutiques de la Faculté concernant les effets de certaines eaux minérales sur le vago-sympathique de l'animal entier ont porté :

1. sur l'innervation extrinsèque du cœur;
2. sur la pression artérielle.
3. sur le muscle irien.

1. — Techniques des recherches concernant les effets des eaux minérales sur l'innervation extrinsèque du cœur

MM. Maurice Villaret, L. Justin-Besançon, Roger Boucomont et Paul Boyer ont poursuivi ces expériences sur les chiens :

— Le chien est anesthésié à la chloralose (0 gr. 10 par kg.). L'animal étant placé sur la table, sous respiration artificielle on pratique une incision médiane du thorax (une artère mammaire interne peut saigner). Les deux moitiés du grill sterno-costal sont largement réclinées sur les côtés et maintenues écartées. On incise le sac péricardique et on place deux fils :

- l'un par ligature sur l'auricule,
- l'autre, au moyen d'une érigne sur le ventricule.

Ces fils sont attachés aux leviers de deux tambours manipulateurs en relation avec deux tambours inscripteurs. On enregistre ainsi, simultanément, par cette méthode dite « de suspension », les mouvements des oreillettes et des ventricules.

L'eau minérale à étudier est administrée par la veine saphène, au moyen de la canule déjà mise en place pour l'injection de la chloralose.

2. — Techniques des recherches concernant les effets des eaux minérales sur la pression artérielle

Dans le même ordre d'idées, des expériences ont été poursuivies par les mêmes auteurs concernant l'action des eaux minérales sur la pression artérielle de l'animal entier. On peut enregistrer en même temps par la méthode de suspension les battements des oreillettes et des ventricules. On enregistre, d'autre part, la tension artérielle, directement par l'intermédiaire d'une canule placée dans la fémorale ou la carotide et en relation avec un manomètre de Ludwig.

3. — Techniques des recherches concernant les effets des eaux minérales sur le muscle érien

Les recherches concernant les effets des eaux minérales sur la musculature irienne et son innervation, furent poursuivies par MM. Maurice Villaret, L. Justin-Besançon et Jean Gallois.

L'animal d'expérience est le lapin. L'eau minérale à étudier est injectée par voie sous-conjonctivale à la dose de un demi-centimètre cube.

On sait que l'introduction par cette voie de mydriatiques et de myotiques, réalise des effets physiologiques intenses.

Dans les expériences dont nous publions plus loin les résultats (figures 54, 55, 56, 57) l'injection a été faite d'un seul côté, l'autre œil servant de témoin. La tension oculaire a été mesurée avec le tonomètre de Bailliant.

Ringer Lake - Passen 9-14

Ringer Lake - Passen 9-14

Ringer Lake - Passen 9-14

Ringer Lake - Passen 9-14

Ringer Lake - Passen 9-14

Ringer Lake

Temps 1"

For de Challen

For de Challen
↑
Passen 9-14
1000

Ringer Lake

↑ Pression 97 Hg

↑ J. Rougem. durée $\frac{1}{1000} = 2''$
(Admission à 1000)

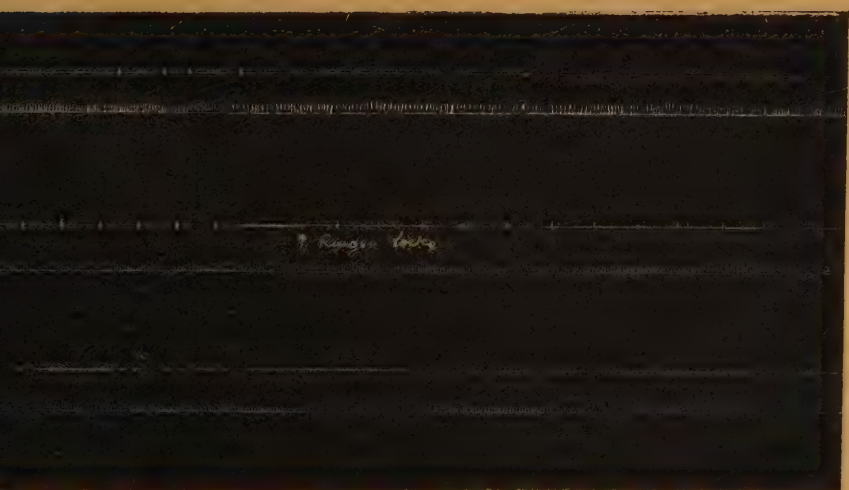
↑ Pression 177 Hg

* Eau de Challes. Pression Hg

TRACÉ c

↑ Eau de c

TRACÉ d



Rings - dark
T=1

Rings - dark

← Proton Hg 8¹⁰⁰ →

Rings - dark

Eau de Challe

{ Eau de Challe
Additives 1
10.0

Examen Slides de 0-80. Pas de pression sanguine sans malnutrition

Rings - dark

Rings - dark

f. Eau de Challe

↑ Adrenaline $\frac{1}{100000}$

↑ Ringen-docke

↑ { Eau de Challes
Adrenaline $\frac{1}{10000}$

10000
722

TRACÉ a

11/2

TRACÉ b

Passion My 67

Eau de Challes



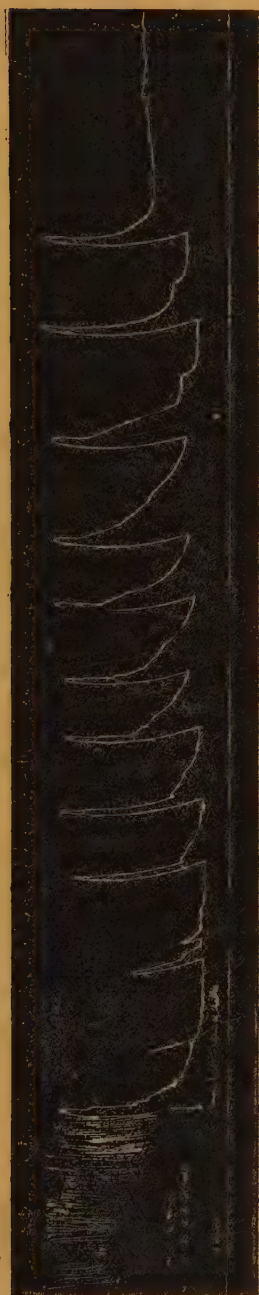
PRÉSENTATION ET COMMENTAIRES
DES TRACÉS EXPÉRIMENTAUX

TRACE 1

INFLUENCE D'UNE FAIBLE DOSE D'EAU DE CHALLES SUR LES MOUVEMENTS PENDULAIRES DE L'INTESTIN ISOLÉ

Préparation d'intestin de lapin, isolé selon la technique décrite page 21, et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'adjonction à 250 cc. de Ringer-Locke de 20 cc. d'eau de Challes, détermine une chute du tonus longitudinal, une disparition des mouvements pendulaires et l'apparition de très lentes et puissantes contractions qui sont vraisemblablement synchrones aux contractions péristaltiques.



TRACE 1

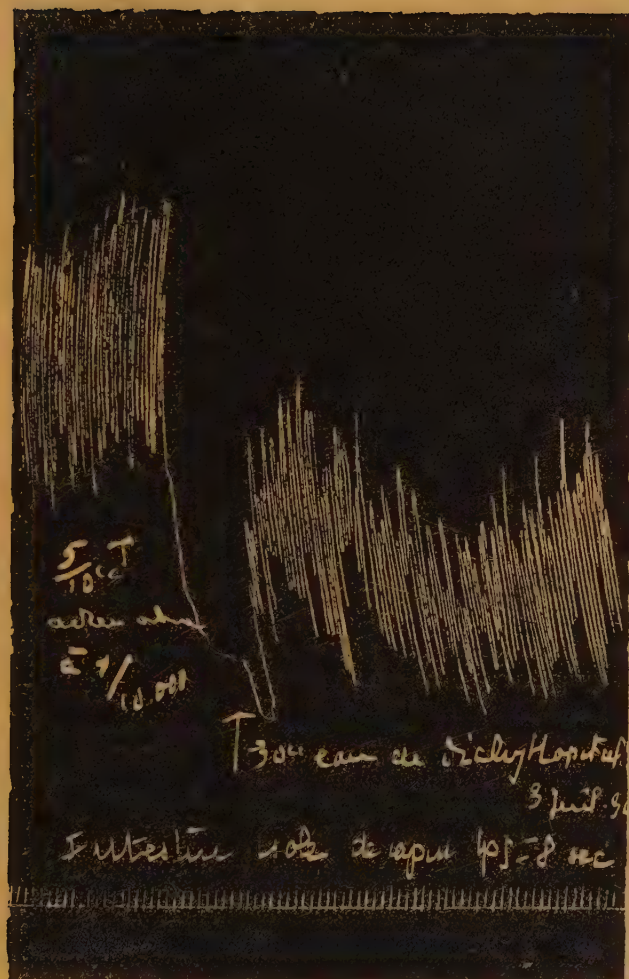
TRACE 2

INFLUENCE DE L'EAU DE VICHY (HÔPITAL) ET DE L'ADRÉNALINE SUR LES MOUVEMENTS PENDULAIRES DE L'INTESTIN ISOLÉ

Préparation d'intestin de lapin, isolé selon la même technique, et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'administration de 1/2 cc. de la solution d'adrénaline au dix-millième arrête les mouvements pendulaires de l'intestin isolé et détermine une chute profonde de son tonus.

* L'addition d'une dose de 30 cc. d'eau de Vichy (Hôpital) fait immédiatement reprendre les contractions pendulaires, sans relever beaucoup le tonus.



TRACE 2

TRACÉ 3

ANTAGONISME DE L'ÉPHÉDRINE ET DE L'EAU DE CHÂTEL-GUYON SUR LE MUSCLE INTESTINAL

Préparation d'intestin de lapin, isolé selon la même technique et immergé dans 200 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'administration d'une première dose de six centigrammes d'éphédrine détermine un abaissement du tonus intestinal et une diminution des contractions.

La seconde dose de six centigrammes d'éphédrine amène une chute encore plus profonde du tonus et une abolition des contractions.

L'adjonction d'une seule dose de 25 cc. d'eau de Châtel-Guyon est suffisante pour relever le tonus et faire reprendre les contractions. Une nouvelle addition de 25 cc. de la même eau relève encore le tonus dans la même proportion, ainsi que les contractions. Enfin, une troisième dose de 50 cc. d'eau détermine une ascension du tonus deux fois plus forte que les doses antérieures.



TRACÉ 3

TRACÉ 4

SPASME DE L'INTESTIN PROVOQUÉ PAR L'EXCITATION DU PARASYMPATHIQUE (ACÉTYLCHOLINE) ; RELACHEMENT SOUS L'INFLUENCE DE L'EAU D'ENGHIEN (SOURCE DES ROSES).

Préparation d'intestin de lapin, isolé selon la technique déjà décrite et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'administration en deux fractions de 2 cc. d'une solution à un pour cent d'acétylcholine détermine une élévation considérable du tonus, qu'arrivent à vaincre très facilement 20 cc. d'eau d'Enghien (source des Roses).



TRACE 4

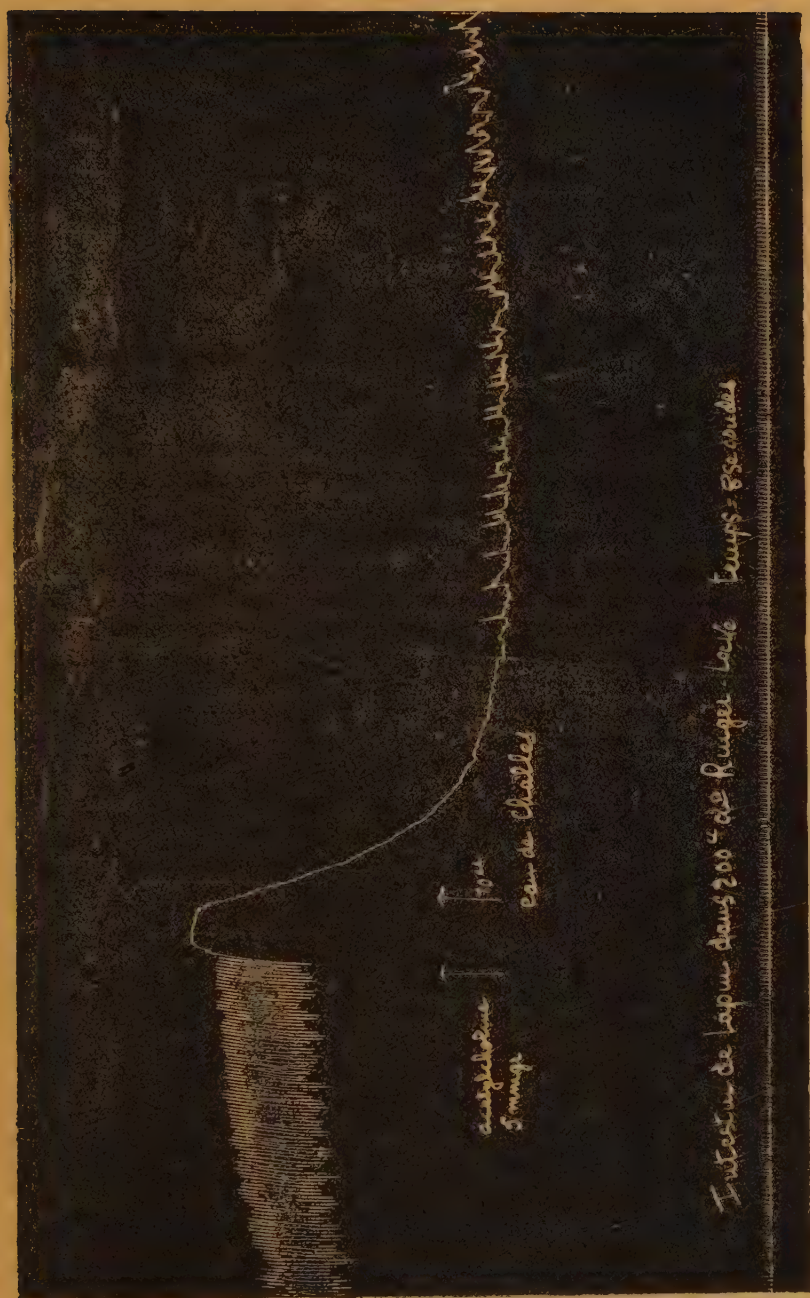
TRACÉ 5

DISPARITION DE LA CONTRACTURE ACÉTYLCHOLINIQUE DE L'INTESTIN ISOLÉ
SOUS L'INFLUENCE D'UNE FAIBLE DOSE D'EAU DE CHALLES

Préparation d'intestin de lapin, isolé selon la technique décrite et immergé dans 200 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'adjonction à la préparation de cinq milligrammes d'acétylcholine détermine une contracture intense de l'anse intestinale isolée.

L'addition de 10 cc. d'eau de Challes fait céder immédiatement cette contracture avec une chute profonde du tonus et réapparition des mouvements pendulaires.



TRACE 5

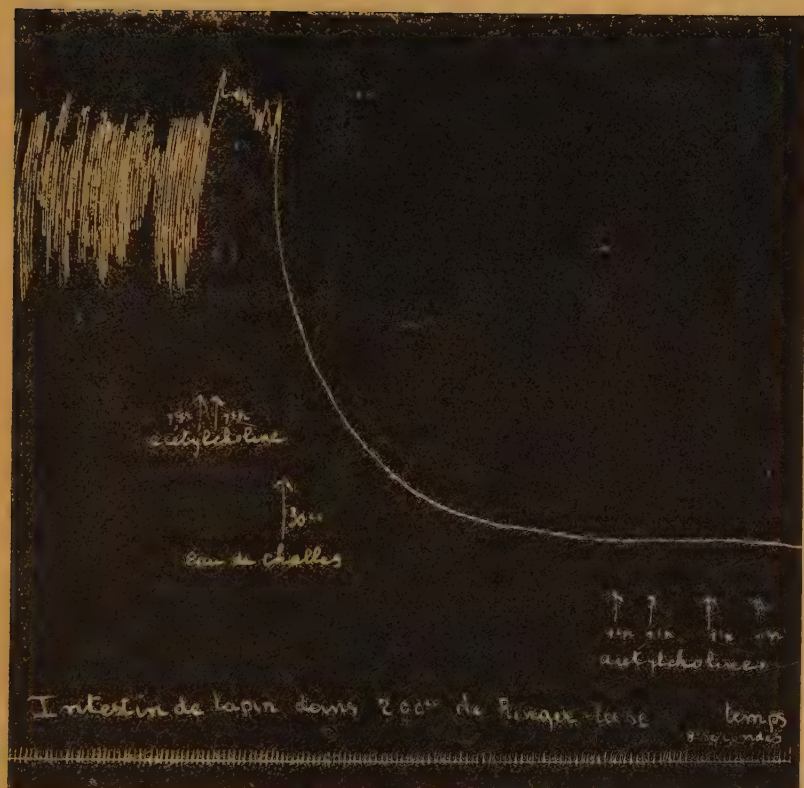
TRACE 6

ACTION DE L'EAU DE CHALLES SUR LE SPASME EXPÉRIMENTAL DE L'INTESTIN ISOLÉ

Préparation d'intestin de lapin, isolé selon la technique décrite et immergé dans 200 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'adjonction à la préparation de deux centigrammes d'acétylcholine provoque une contracture de l'intestin, lequel est brutalement relâché par l'adjonction de 30 cc. d'eau de Challes.

L'addition successive de quatre fois un centigramme d'acétylcholine ne permet pas de relever à nouveau le tonus intestinal.



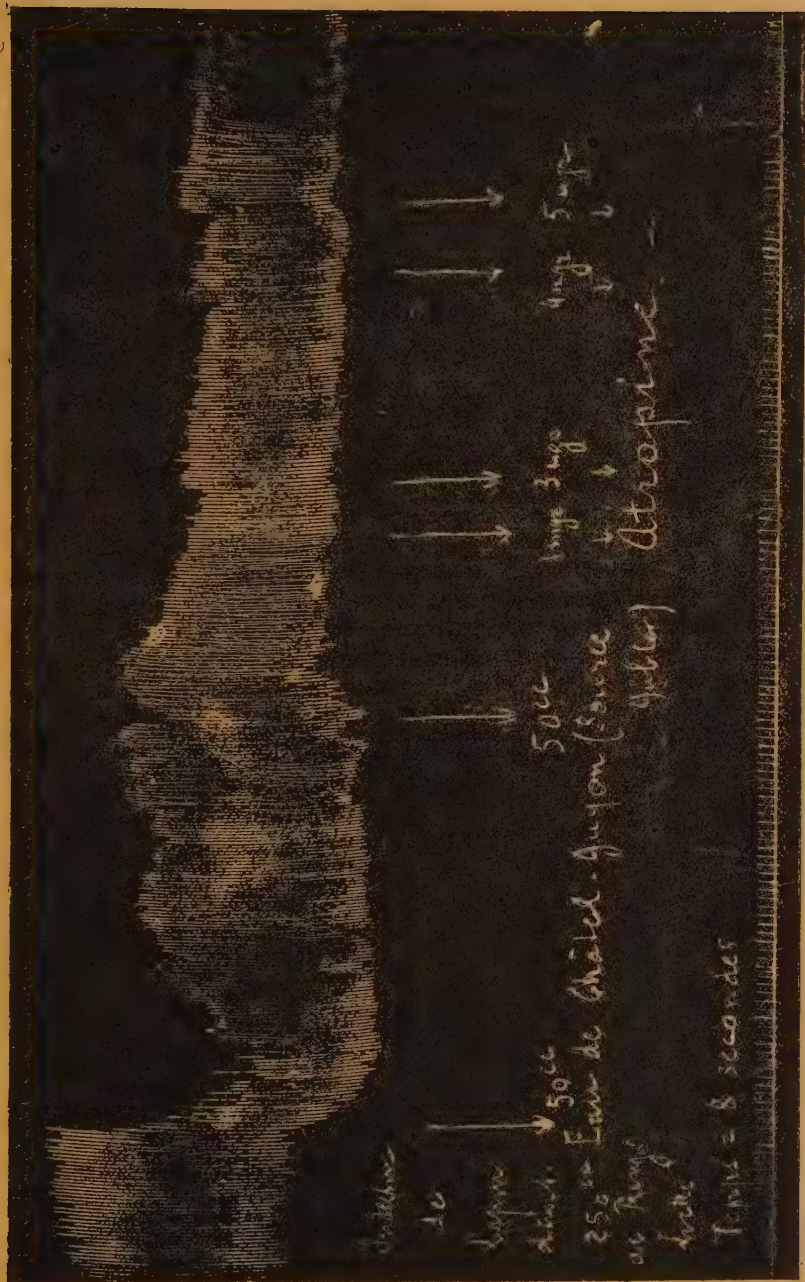
TRACE 6

TRACÉ 7

ACTION SUR L'INTESTIN ISOLÉ DE L'ATROPINE EN PRÉSENCE D'EAU
DE CHATEL-GUYON

Préparation d'intestin de lapin, isolé selon la technique décrite, et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'adjonction de un, puis trois, puis quatre et enfin cinq milligrammes d'atropine ne modifie pas les contractions de l'intestin en présence de l'eau de Châtel-Guyon, administrée en deux fois, à la dose totale de 100 cc.



TRACE 7

TRACÉ 8

ACTION DE L'EAU DE CHATEL-GUYON SUR L'INTESTIN ATROPINISÉ

Préparation d'intestin de lapin, isolé selon la technique décrite et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'administration en cinq fractionnements (quatre fois un milligramme, puis quatre milligrammes, d'une dose totale de huit milligrammes d'atropine précède l'adjonction de l'eau de Châtel-Guyon. Celle-ci est ajoutée par doses de 25 ou 50 cc. Chaque dose additionnelle amène des perturbations marquées dans le tonus intestinal. A la dose totale de 250 cc., l'arrêt des mouvements pendulaires est complet.



TRACE 8

TRACÉ 9

SPASME EXPÉRIMENTAL DE L'INTESTIN PAR EXCITATION DE LA FIBRE MUSCULAIRE LISSE (CHLORURE DE BARYUM) ; RELACHEMENT DU MUSCLE SOUS L'INFLUENCE DE L'EAU D'ENGHIEN (SOURCE DES ROSES).

Préparation d'intestin de lapin, isolé selon la même technique, et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'administration en trois doses successives (trois, puis trois, puis deux centigrammes) de chlorure de baryum détermine une élévation du tonus avec diminution de l'amplitude des contractions.

L'addition de 20 cc. d'eau d'Enguien (source des Roses) fait cesser immédiatement cette contracture.



TRACE 9

TRACÉ 10.

SUPPRESSION, PUIS INVERSION PAR L'EAU DE CHATEL-GUYON DES EFFETS
CONTRACTURANTS DU CHLORURE DE BARYUM SUR L'INTESTIN ISOLÉ

Préparation d'intestin de lapin, isolé selon la même technique et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'administration de trois centigrammes de chlorure de baryum détermine une contracture de l'anse isolée.

Cette contracture cède immédiatement à l'adjonction de 50 cc., puis 50 autres centimètres cubes d'eau de Châtel-Guyon.

L'addition de deux nouvelles doses de 50 cc. de la même eau relève le tonus intestinal. Dès lors, trois doses successives de trois centigrammes de chlorure de baryum ne déterminent qu'une chute du tonus, sans modification de l'amplitude des mouvements pendulaires.



TRACE 10

TRACÉ 11

ANTAGONISME DE LA QUINIDINE ET DE L'EAU DE CHÂTEL-GUYON SUR L'INTESTIN ISOLÉ

Préparation d'intestin de lapin, isolé selon la même technique et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'administration de cinq centigrammes de quinidine détermine une chute profonde du tonus musculaire, ainsi qu'une diminution du nombre des contractions pendulaires.

L'addition de 50 cc. d'eau de Châtel-Guyon fait remonter le tonus et reprendre les contractions ; dans la suite, chaque nouvelle dose de 25 ou 50 cc. de la même eau, fait chaque fois remonter le tonus qui se relève ainsi jusqu'à son niveau primitif, en même temps que les contractions pendulaires tendent à s'arrêter, probablement par contracture de l'intestin.



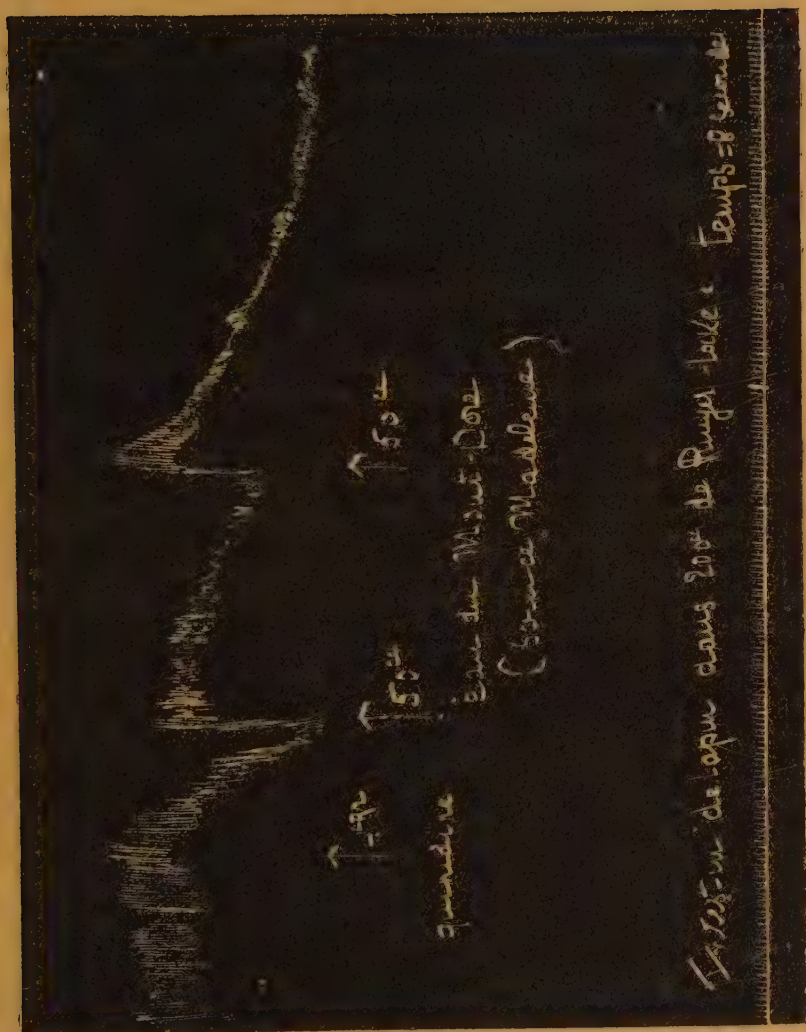
TRACE II

TRACÉ 12

ANTAGONISME DE LA QUINIDINE ET DE L'EAU DU MONT-DORE
(SOURCE MADELEINE) SUR L'INTESTIN ISOLÉ

Préparation d'intestin de lapin, isolé selon la même technique et immergé dans 200 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'administration de quatre centigrammes de quinidine, détermine une chute du tonus que l'addition de 50 cc. d'eau du Mont-Dore (source Madeleine) relève immédiatement. Celui-ci tendant spontanément à descendre de nouveau, la même dose de la même eau reproduit le même effet transitoire.



Traverse de l'opéra dans 20⁰⁰ de Puyg - Loue - Temps = 8 heures

TRACE 12

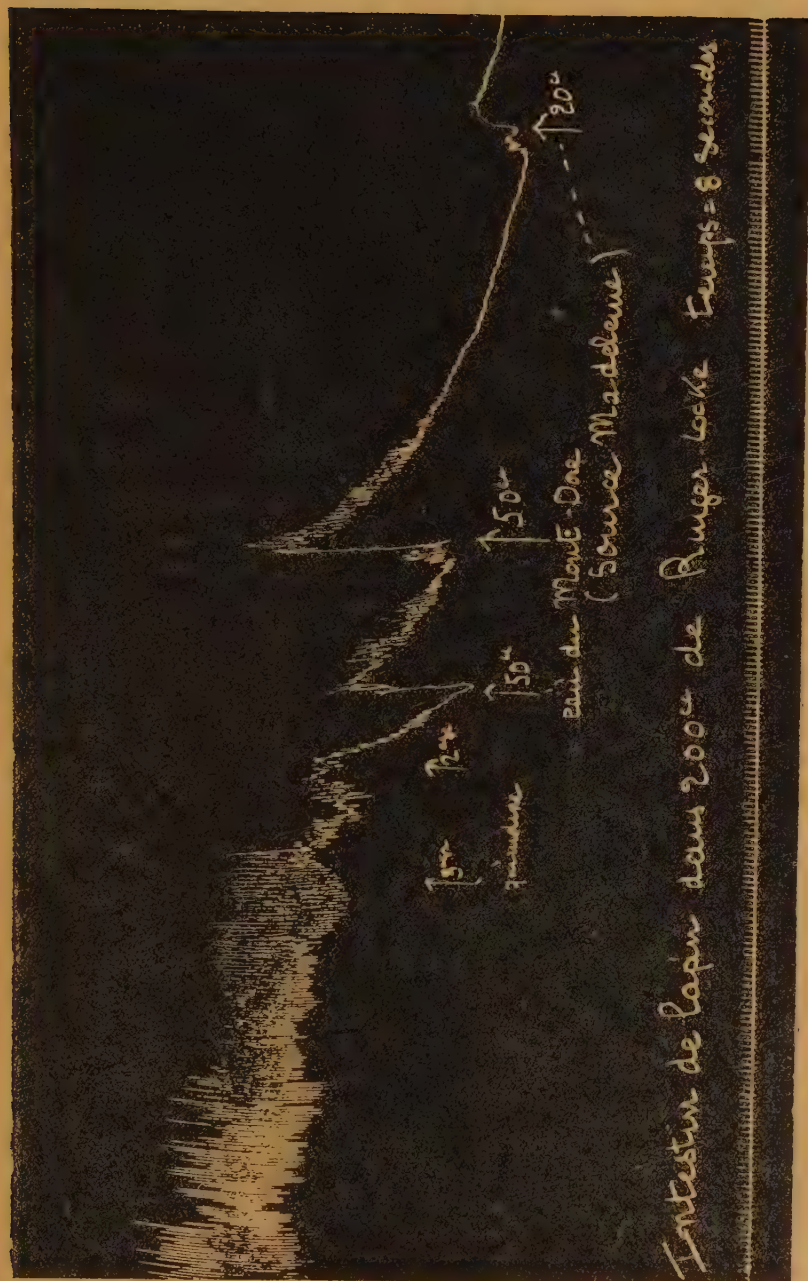
TRACÉ 13

ANTAGONISME DE LA QUINIDINE ET DE L'EAU DU MONT-DORE
(SOURCE MADELEINE) SUR L'INTESTIN ISOLÉ.

Préparation d'intestin de lapin, isolé selon la même technique et immergé dans 200 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'administration de trois, puis deux centigrammes de quinidine amène une chute rapide du tonus.

L'addition de 50 cc. d'eau du Mont-Dore (source Madeleine) relève temporairement le tonus. On obtient le même effet avec une seconde dose de 50 cc. de la même eau.



TRACE 13

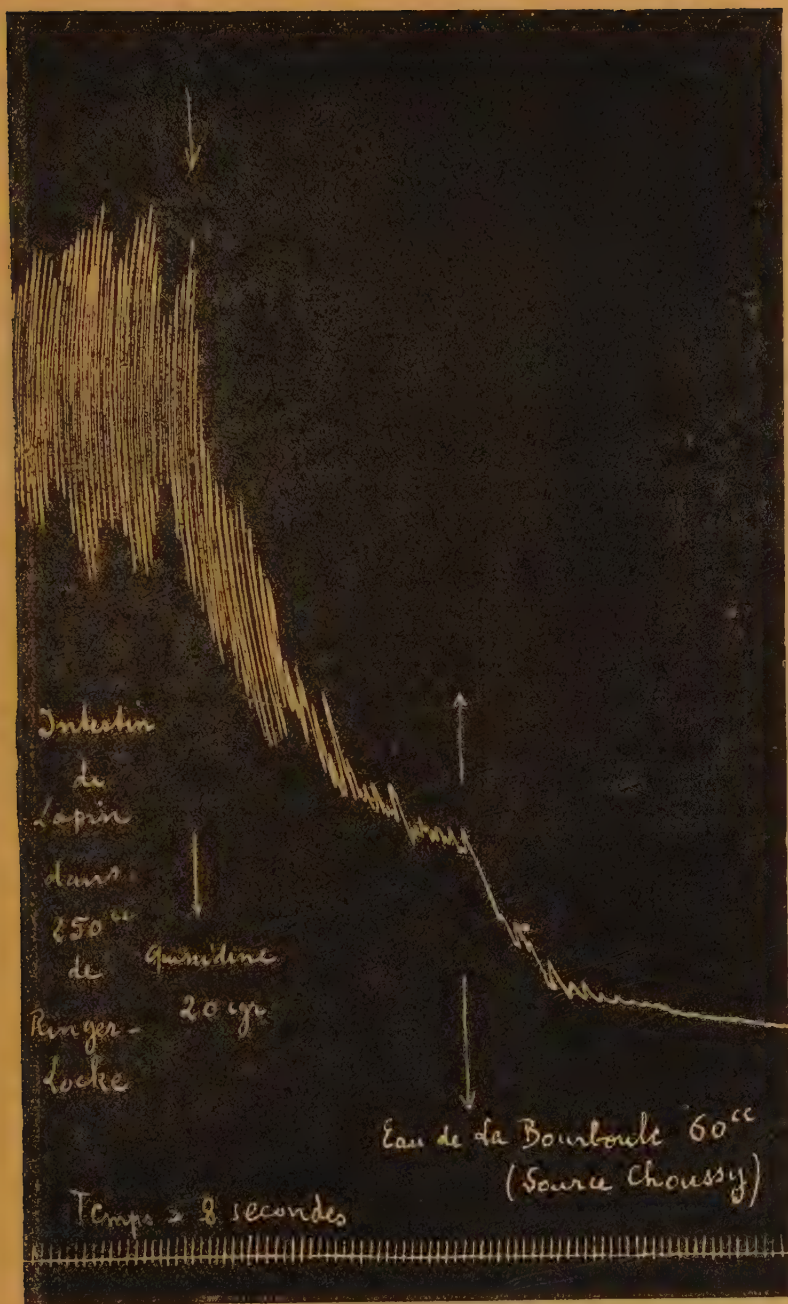
TRACÉ 14

SYNERGIE DE LA QUINIDINE ET DE L'EAU DE LA BOURBOULE
(SOURCE CHOUSSEY) SUR L'INTESTIN ISOLÉ

Préparation d'intestin de lapin, isolé selon la même technique et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'administration de vingt centigrammes de quinidine détermine une chute profonde du tonus intestinal.

L'addition de 60 cc. d'eau de La Bourboule (source Choussy) exagère encore cette chute.



TRACE 14

TRACÉ 15

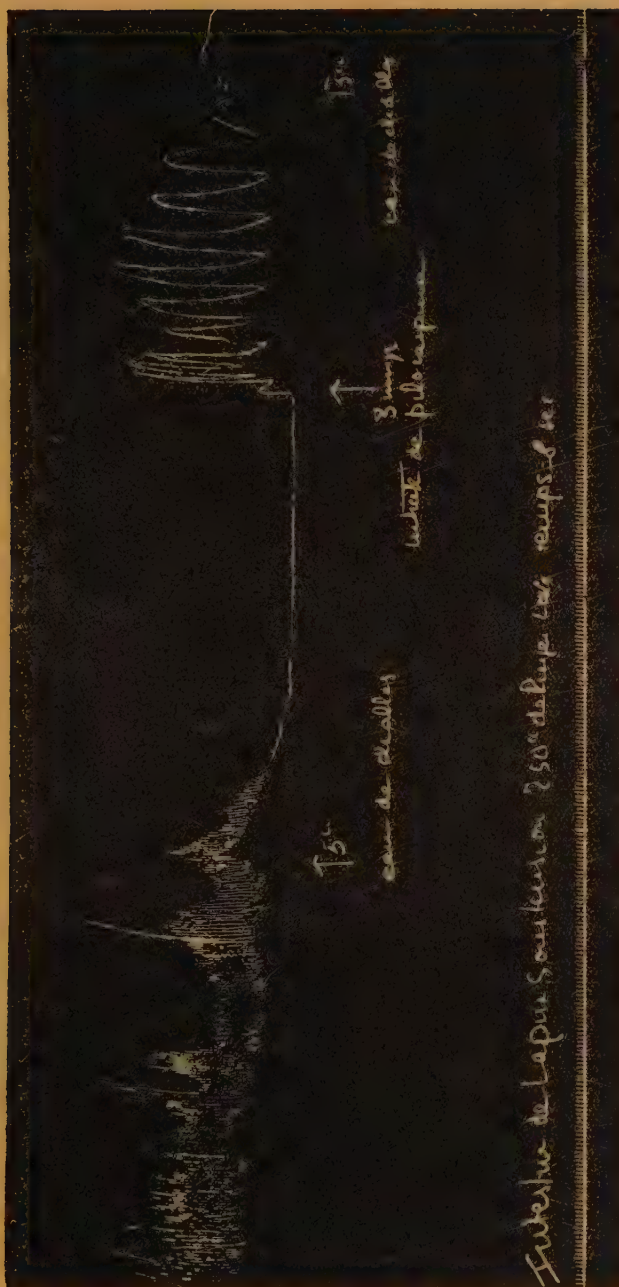
VARIATIONS DE LA PRESSION INTÉRIEURE D'UNE ANSE INTESTINALE ISOLÉE,
SOUS L'INFLUENCE D'UNE FAIBLE DOSE D'EAU DE CHALLES, PUIS DE LA
PHLOCARPINE.

Préparation d'intestin de lapin, isolé sous tension et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke selon la technique décrite page 22.

L'administration d'une faible dose d'eau de Challes (5 cc.) arrête complètement tous les mouvements de l'anse intestinale sous tension.

L'adjonction de trois milligrammes de nitrate de pilocarpine fait réapparaître les contractions péristaltiques qui se traduisent par des mouvements amples et lents.

Une nouvelle addition de 5 cc. d'eau de Challes suspend à nouveau les mouvements de l'anse intestinale.



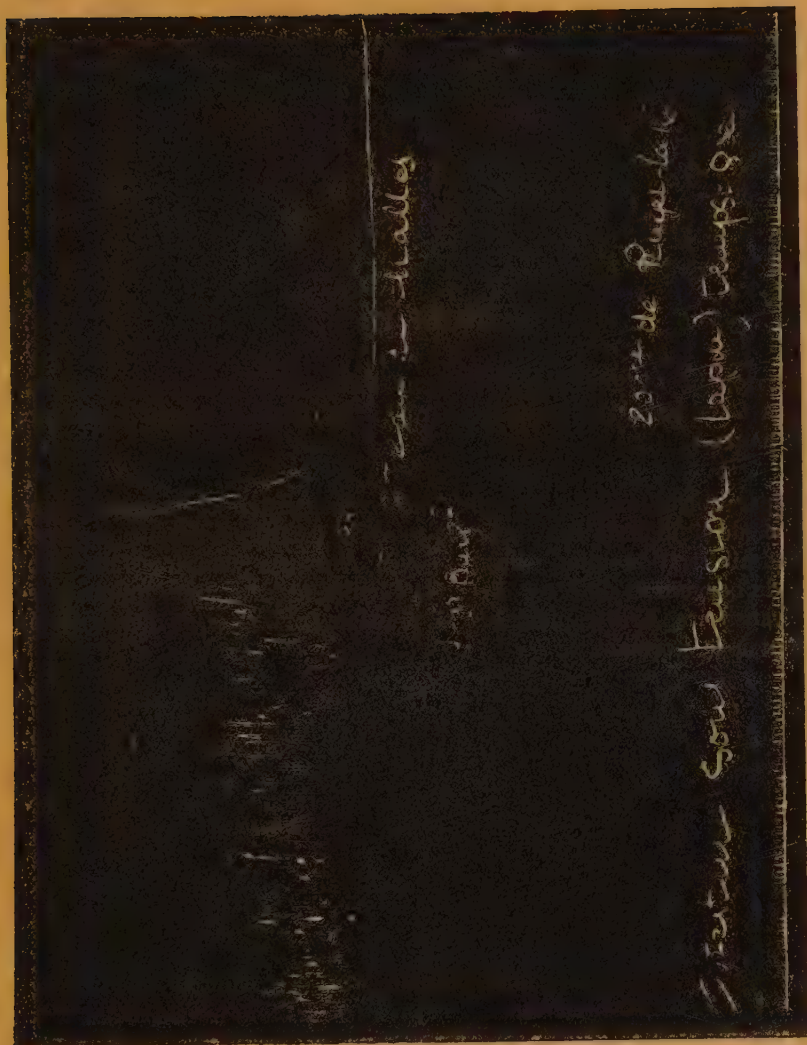
TRACÉ 15

TRACÉ 16

INSCRIPTION DES VARIATIONS DE LA PRESSION INTÉRIEURE D'UNE ANSE INTESTINALE ISOLÉ : SPASME MUSCULAIRE PAR LE CHLORURE DE BARYUM ; SUPPRESSION DU SPASME PAR L'EAU DE CHALLES.

Préparation d'intestin de lapin, isolé sous tension et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke selon la technique décrite page 22.

L'administration de trois centigrammes de chlorure de baryum détermine un spasme musculaire qui cède immédiatement à l'adjonction d'eau de Challes.



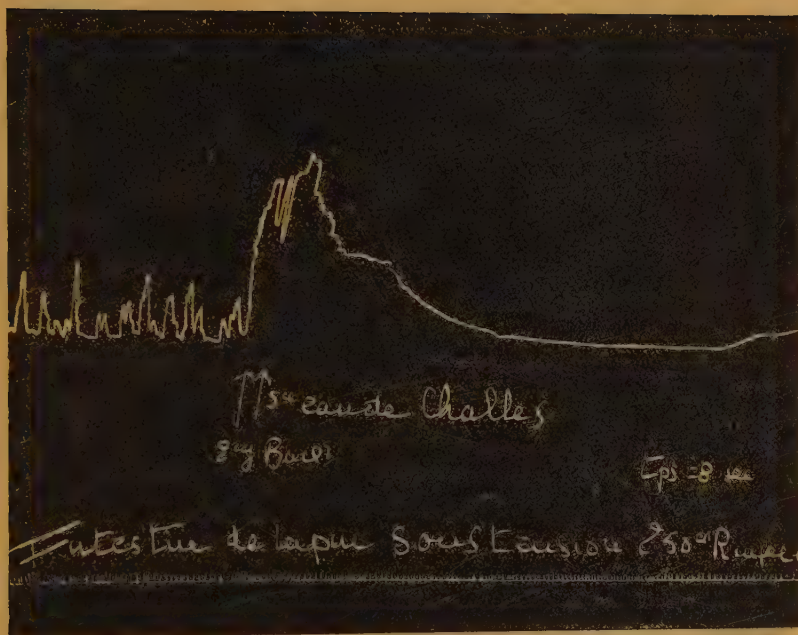
TRACE 16

TRACÉ 17

EVOLUTION DE LA PRESSION INTERIEURE D'UNE ANSE INTESTINALE ISOLÉE,
SOUS L'INFLUENCE SIMULTANÉE DE L'EAU DE CHALLES ET DU CHLORURE
DE BARYUM.

Préparation d'intestin de lapin, isolé sous-tension et immergé dans
250 cc. de liquide de Ringer-Locke selon la technique décrite page 22.

L'administration quasi simultanée de deux centigrammes de chlo-
rure de baryum et de 5 cc. d'eau de Challes ne détermine qu'un spas-
me transitoire. Très rapidement la pression intérieure de l'anse isolée
revient à la normale.



TRACE 17

TRACE 18

ÉLÉVATION DE LA PRESSION INTÉRIEURE D'UNE ANSE INTESTINALE ISOLÉE,
SOUS L'INFLUENCE DE L'EAU DE VICHY (CÉLESTINS)

Préparation d'intestin de lapin, isolé sous tension et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke selon la technique décrite page 22.

L'administration de doses croissantes d'eau de Vichy (Célestins), 1 cc., 5 cc., 10 cc., puis 20 cc., détermine une élévation très nette de la pression intérieure de l'anse isolée. Notons qu'il existe une proportionnalité certaine entre, d'une part, la quantité d'eau ajoutée, et, d'autre part, l'élévation de cette pression et la hauteur de la contraction péristaltique maxima. On peut constater, en même temps, une diminution apparente de l'amplitude des mouvements pendulaires qui est due, sans doute, simplement à l'exagération de la pression régnant à l'intérieur de l'anse.



TRACE IS

TRACE 19

VARIATIONS DE LA PRESSION INTÉRIEURE DE L'INTESTIN ISOLÉ EN PRÉSENCE
DE PILOCARPINE ET D'EAU DE CHÂTEL-GUYON

Préparation d'intestin de lapin, isolé sous tension et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke selon la technique décrite page 22.

L'interprétation de ce tracé est difficile par le fait que la pilocarpine possède un effet complexe respectivement sur le tonus, le péristaltisme et les mouvements pendulaires.

Grâce à la nouvelle technique d'enregistrement simultané de ces deux actions, on pourra constater au contraire sur les tracés qui suivent combien est intéressant l'antagonisme de la pilocarpine et de l'eau de Châtel-Guyon.



TRACE 19

TRACÉ 20

ENREGISTREMENT SIMULTANÉ DES MOUVEMENTS PÉRISTALTIQUES (TRACÉ SUPÉRIEUR) ET PENDULAIRES (TRACÉ INFÉRIEUR) DE L'INTESTIN ISOLÉ.
ACTION ANTAGONISTE DE LA PILOCARPINE ET DE L'EAU DE CHATEL-GUYON.

Préparation d'intestin de lapin, isolé et placé sous tension dans 200 cc. de liquide de Ringer-Locke selon la nouvelle technique décrite page 24.

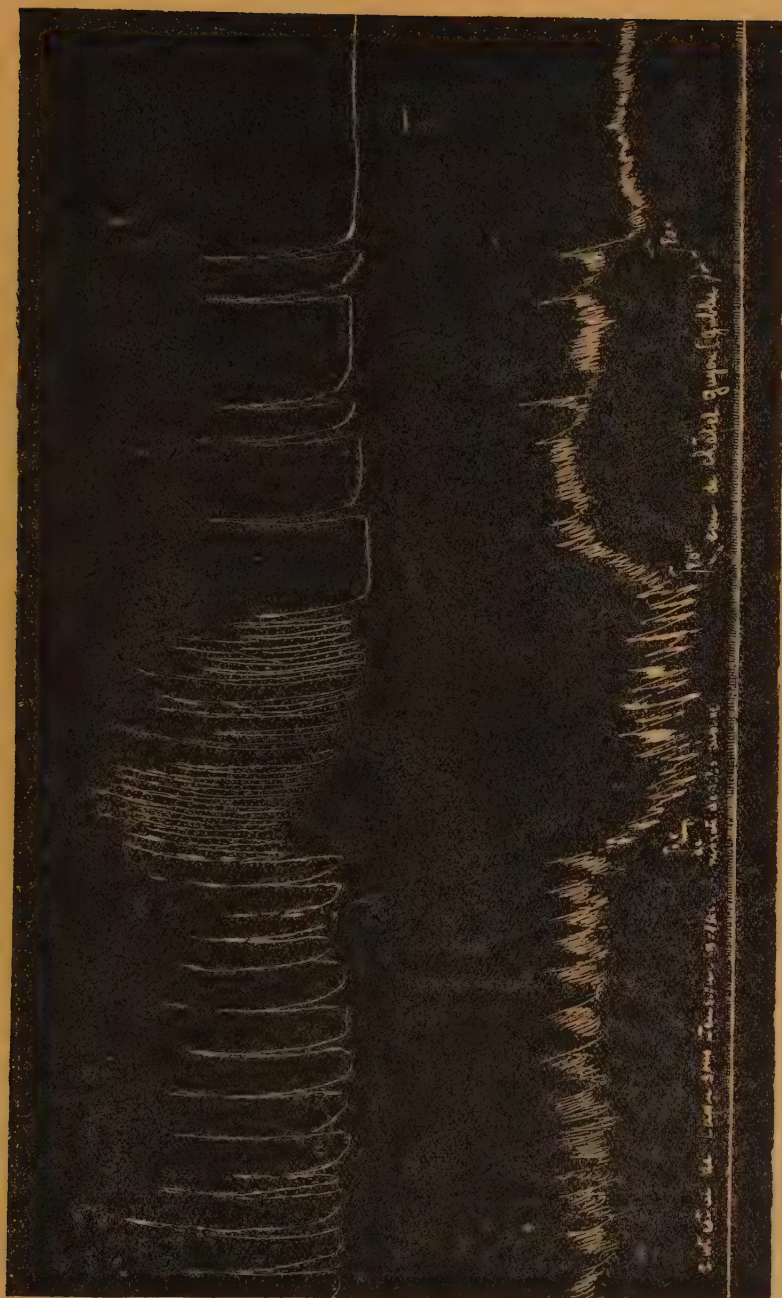
L'administration de un demi-milligramme de nitrate de pilocarpine détermine tout à la fois :

- Une chute du tonus longitudinal.
- Une augmentation de la pression intra-intestinale.
- Une exagération de l'amplitude et de la fréquence des mouvements péristaltiques.
- Un ralentissement considérable du rythme des mouvements pendulaires.

Au total, c'est l'image de l'hyperkinésie intestinale qui précède le spasme.

L'adjonction à la préparation de 20 cc. d'eau de Châtel-Guyon fait disparaître ce phénomène de façon absolument instantanée : le tonus longitudinal remonte, la tension intérieure diminue, les mouvements pendulaires reprennent et les mouvements péristaltiques s'espacent considérablement.

Une nouvelle dose de 20 cc. de la même eau exagère le phénomène.



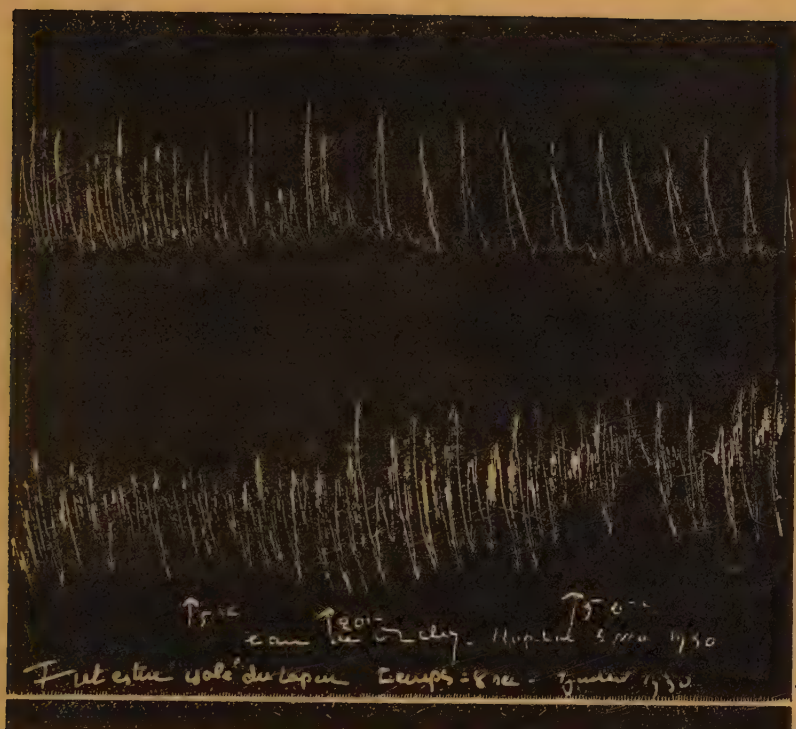
TRACE 20

TRACE 21

ENREGISTREMENT SIMULTANÉ DES MOUVEMENTS PÉRISTALTQUES (TRACE SUPÉRIEUR) ET PENDULAIRES (TRACE INFÉRIEUR) DE L'INTESTIN ISOLÉ. EFFET DE L'EAU DE VICHY (HÔPITAL).

Préparation d'intestin de lapin, isolé et placé sous tension dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke selon la nouvelle technique décrite page 24.

L'administration de 5 cc., puis 20 cc. d'eau de Vichy (Hôpital) diminue la fréquence des mouvements péristaltiques, augmente leur amplitude et élève le tonus, non seulement dans le sens transversal, mais aussi dans le sens longitudinal.



TRACE 21

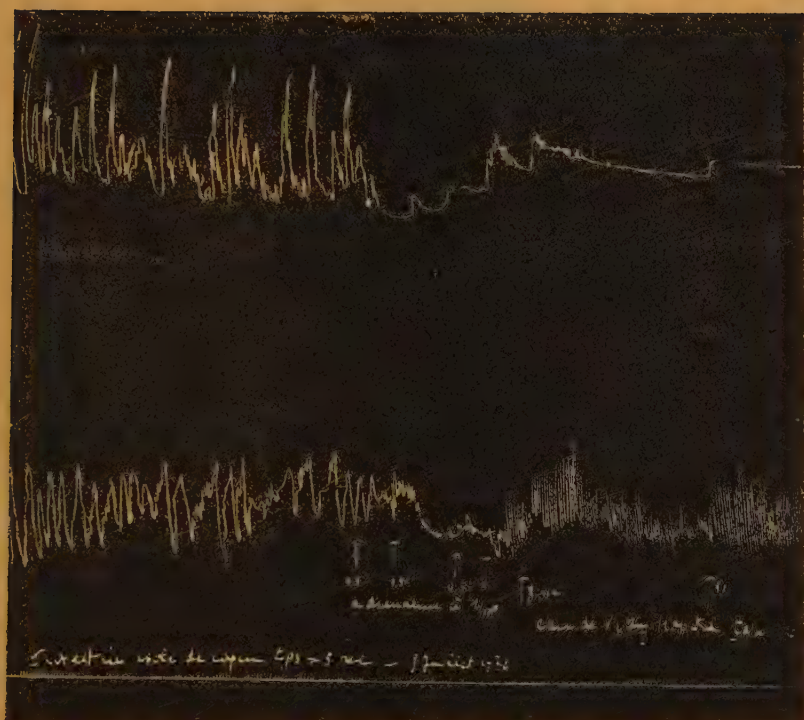
TRACÉ 22

INFLUENCE DE L'EAU DE VICHY (HÔPITAL) SUR LES MOUVEMENTS PENDULAIRES (TRACÉ INFÉRIEUR) ET PÉRISTALTIQUES (TRACÉ SUPÉRIEUR) DE L'INTESTIN ISOLÉ, PARALYSÉ PAR L'ADRÉNALINE.

Préparation d'intestin de lapin, isolé sous tension et immergé dans 200 cc. de liquide de Ringer-Locke, selon la même technique.

L'administration de deux centimètres cubes et demi de la solution d'adrénaline au dix-millième amène une chute du tonus longitudinal et transversal, avec une diminution d'amplitude des contractions pendulaires et péristaltiques.

Il est intéressant de constater que l'addition d'eau de Vichy (Hôpital) à la dose de 30 cc. fait réapparaître les mouvements pendulaires avant les mouvements péristaltiques.



TRACE 22

TRACÉ 23

INFLUENCE DE L'EAU DE VITTEL (HÉPAR) SUR LA VÉSICULE BILIAIRE ISOLÉE

Préparation de vésicule biliaire de chien, isolée selon la technique décrite page 24, et immergée dans 225 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'eau de Vittel (Hépar) à la faible dose de 20 cc. augmente passagèrement le tonus de la vésicule, et surtout, élève considérablement l'amplitude de ses contractions rythmiques.

Ultérieurement, l'adjonction de la même dose de cette eau minérale permet d'observer, pour une dose totale de 40 cc., une exagération des effets précédents, puis avec de nouvelles doses de 20 cc., leur diminution.

Il y a donc une dose optima d'action de cette eau minérale sur le cholécyste.



TRACE 23

TRACÉ 24

ANTAGONISME REVERSIBLE DE L'EAU DE VITTEL (HÉPAR) ET DE L'ATROPINE
SUR LES CONTRACTIONS DE LA VÉSICULE BILIAIRE ISOLÉE

Préparation de vésicule biliaire de chien, isolée selon la même technique et immergée dans 200 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'administration de 50 cc. d'eau de Vittel (Hépar) détermine une contraction vive de la vésicule, rapidement relâchée par l'adjonction de deux dixièmes, puis cinq dixièmes de milligramme d'atropine.

L'antagonisme entre l'atropine et l'eau de Vittel est parfaitement net. Il est de plus réversible, puisqu'on peut voir que de nouvelles doses d'eau de Vittel (même source) sont susceptibles de déclencher à nouveau la contraction de la vésicule, même en présence d'atropine.



TRACE 24

TRACÉ 25

CONTRACTION ACÉTYLCHOLINIQUE DE LA VÉSICULE BILIAIRE ISOLÉE : SON
RELACHEMENT SOUS L'INFLUENCE DE L'EAU DE CHALLES

Préparation de vésicule biliaire de chien, isolée selon la même technique et immergée dans 225 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'administration de quatre milligrammes d'acétylcholine, déterminée, par excitation du parasympathique, une élévation de tension du cholécyste, mais les mouvements rythmiques persistent. Ce spasme vésiculaire cède immédiatement à l'adjonction d'une très faible dose (deux fois 5 cc.) d'eau de Challes.

La vésicule biliaire reste cependant capable de répondre par la réapparition de ses contractions rythmiques à de nouvelles doses d'acétylcholine, même en présence d'une plus grande quantité d'eau de Challes.



TRACE 25

TRACÉ 26

SPASME ACÉTYLCHOLINIQUE DU MUSCLE BRONCHIQUE ISOLÉ, RELACHÉ
PAR L'EAU DU MONT-DORE (CÉSAR) ISOTONISÉE

Préparation du muscle bronchique de porc, isolé selon la technique décrite page 25, et immergé dans 200 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'administration de un centigramme d'acétylcholine détermine un spasme. L'adjonction d'eau du Mont-Dore (César), après siphonage, amène un relâchement assez rapide et très marqué.



TRACE 26

TRACÉ 27

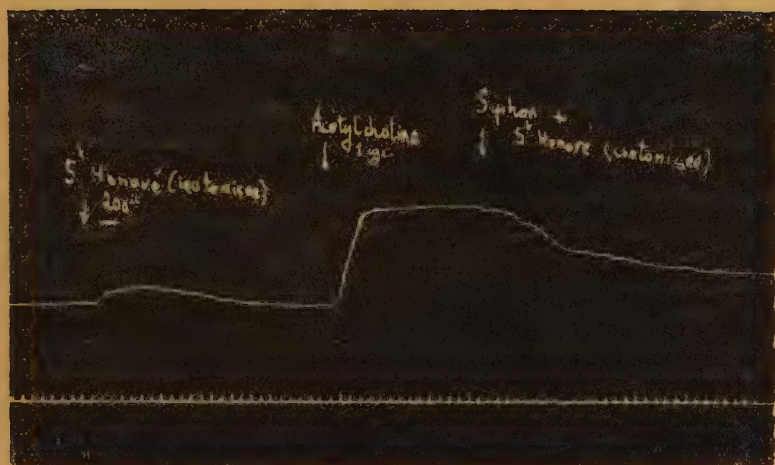
SPASME ACÉTYLCHOLINIQUE DU MUSCLE BRONCHIQUE ISOLÉ, RELACHÉ
PAR L'EAU DE SAINT-HONORÉ ISOTONISÉE

Préparation du muscle bronchique de porc, isolé selon la technique décrite page 25, et immergé dans 200 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'action de l'eau de St-Honoré, isotonisée, se traduit par une très légère contraction suivie d'un relâchement aussi léger.

L'administration de un centigramme d'acétylcholine détermine un spasme rapide et marqué.

La substitution par siphonage de la solution de Ringer-Locke acétylcholinée par l'eau de St-Honoré fraîche et isotonisée amène aussitôt un relâchement net.



TRACE 27

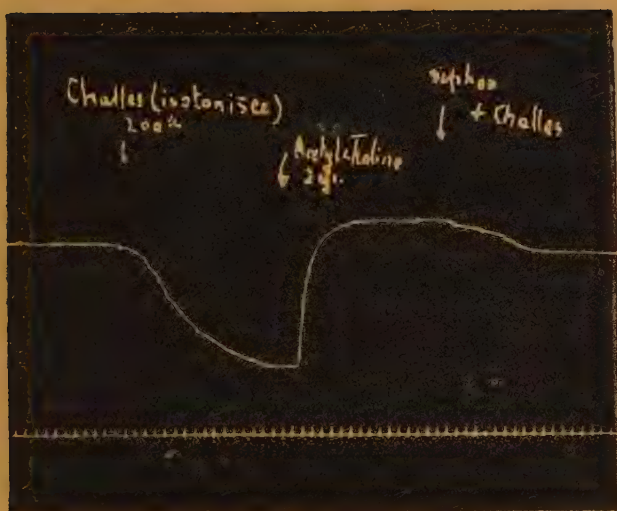
TRACE 28

COMPARAISON DES EFFETS DE L'EAU DE CHALLES ISOTONISÉE SUR LE MUSCLE BRONCHIQUE ISOLÉ NORMAL ET LE MÊME MUSCLE EN ÉTAT DE SPASME

Préparation de muscle bronchique de porc, isolé selon la technique décrite page 25, et immergé dans 200 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'adjonction à la préparation de 200 cc. d'eau de Challes, ramenée à l'isotonie avec 7 gr. 50 de chlorure de sodium pour mille, amène un relâchement marqué.

Deux centigrammes d'acétylcholine amènent une contraction violente du muscle bronchique, qui ne cède pas à la nouvelle addition d'eau de Challes après siphonage.



TRACE 28

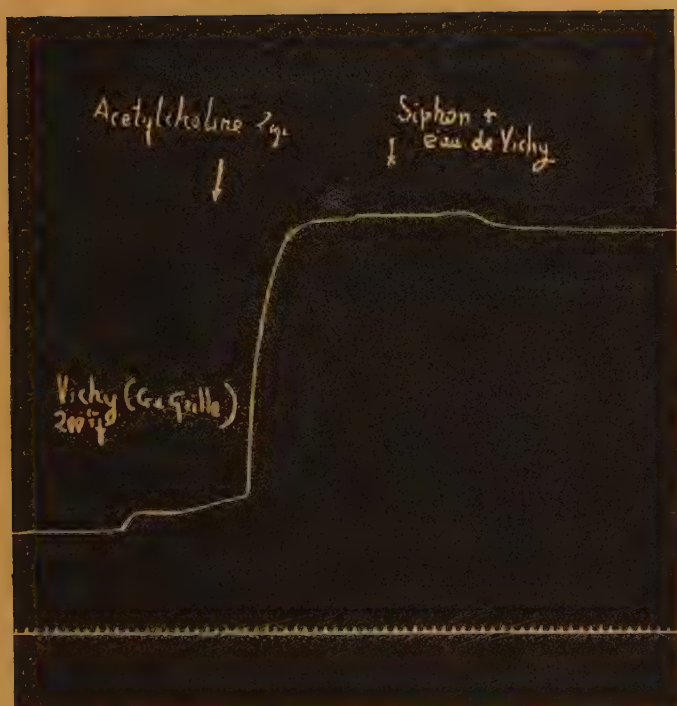
TRACE 29

ACTION DE L'EAU DE VICHY (GRANDE GRILLE) SUR LE MUSCLE BRONCHIQUE
ISOLÉ NORMAL ET UN ÉTAT DE SPASME (ACÉTYLCHOLINE)

Préparation de muscle bronchique de porc isolé selon la technique décrite page 25, et immergé dans 200 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'administration de 200 cc. d'eau de Vichy (Source de la Grande Grille), isotonisée, amène déjà une légère contraction sur le muscle bronchique normal.

Après addition de deux centigrammes d'acétylcholine amenant une forte contraction, le remplacement par siphonage du liquide de Ringer-Locke par cette même eau de Vichy n'amène aucun relâchement.



TRACE 29

TRACÉ 30

INFLUENCE DE L'EAU DE LA BOURBOULE (CHOUSSY) SUR LE TONUS
ET LES CONTRACTIONS DE L'URETÈRE ISOLÉ

Préparation d'uretère de chien, isolé selon la technique décrite page 27, et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'adjonction de 25 cc. d'eau de La Bourboule (source Choussy) accélère le rythme des contractions et élève légèrement le tonus.

La dose suivante de 50 cc. exagère encore la fréquence des contractions et élève le tonus davantage.

Enfin, avec deux nouvelles doses de 100 cc., puis 50 cc. de la même eau, on voit le tonus s'élever considérablement.

Un arrêt en contracture survient lorsque la préparation baigne dans de l'eau de La Bourboule tout à fait pure.



TRACE 30

TRACÉ 31

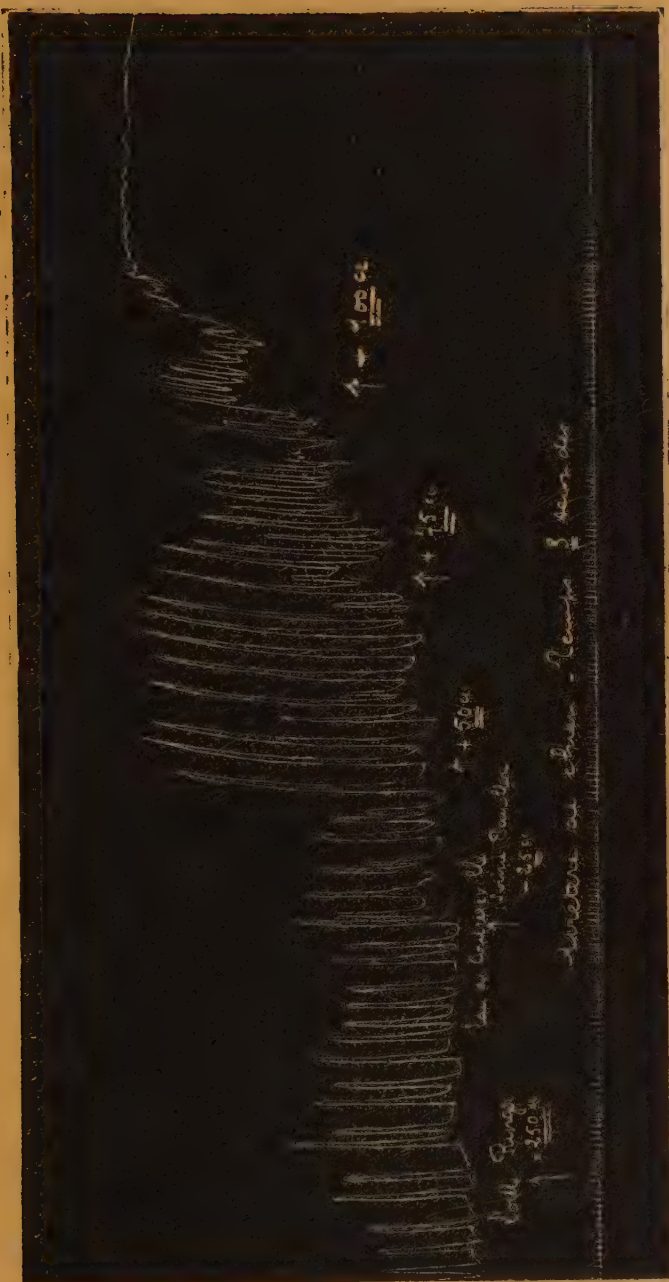
INFLUENCE DE L'EAU DE CONTREXEVILLE (PAVILLON) SUR LE TONUS
ET LES CONTRACTIONS DE L'URETÈRE ISOLÉ

Préparation d'uretère de chien, isolé selon la même technique et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'adjonction de 25 cc. d'eau de Contrexéville (source du Pavillon) élève légèrement le tonus sans modifier beaucoup le rythme des contractions.

Une nouvelle dose de 50 cc. élève considérablement le tonus en augmentant la fréquence des contractions.

Enfin, les deux dernières doses de 75 cc. et 100 cc. de la même eau minérale continuent encore d'élever le tonus et aboutissent comme dans l'expérience précédente à un arrêt en contraction.



TRACE 31

TRACÉ 32

INFLUENCE DE L'EAU D'ÉVIAN SUR LE TONUS ET LES CONTRACTIONS
DE L'URETÈRE ISOLÉ

Préparation d'uretère de chien, isolé selon la même technique et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'administration répétée de doses croissantes d'eau d'Evian, 25 cc., 50 cc., puis 75 cc. amène à la fin une chute du tonus, suivie après adjonction d'une dernière dose massive (100 cc.) de la même eau, un arrêt complet de la contraction urétérale en hypotonie.

Le muscle n'est pas mort cependant et se contracture encore sous l'influence de deux centigrammes de chlorure de baryum.



TRACE 32

TRACÉ 33

ACTION DE L'EAU DE VITTEL (GRANDE SOURCE) SUR L'AMPLITUDE
DES CONTRACTIONS DE L'URÈTÈRE ISOLÉ

Préparation d'urètre de chien, isolé selon la même technique et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'administration de doses croissantes d'eau de Vittel (Grande Source) amène progressivement une diminution d'amplitude des contractions du muscle urétéral.



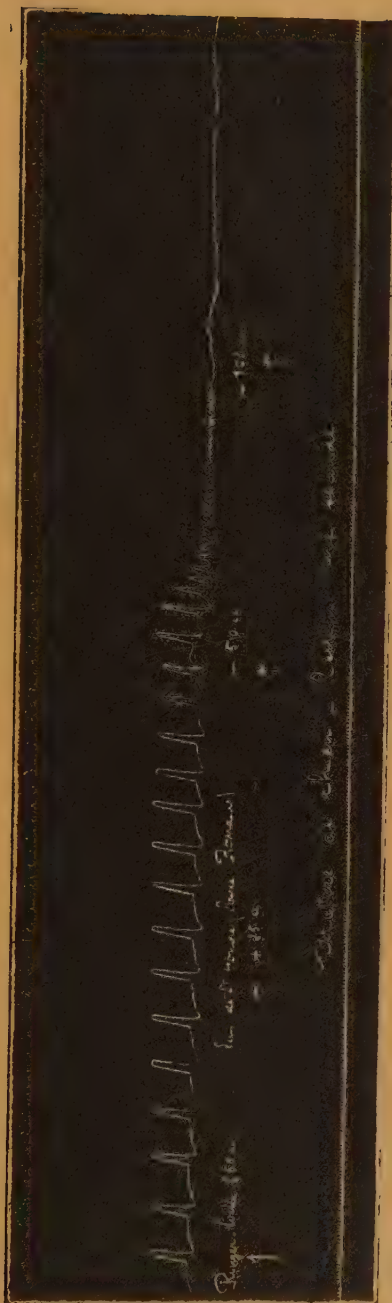
TRACE 33

TRACE 34.

ACTION DE L'EAU DE SAINT-HONORÉ (ROMAINS) SUR L'AMPLITUDE
DES CONTRACTIONS DE L'URETÈRE ISOLÉ

Préparation d'uretère de chien, isolé selon la même technique et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'administration d'une dose de 50 cc. d'eau de St-Honoré (Romains) venant une minute et demie après une dose initiale de 25 cc. amène une diminution régulière et progressive de l'amplitude des contractions qu'une dernière dose massive de 100 cc. arrête complètement.



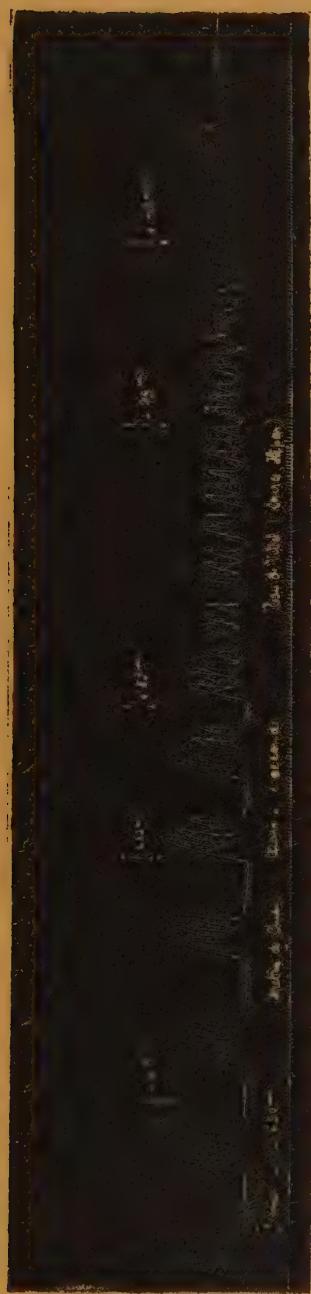
TRACE 34

TRACÉ 35

ACTION DE L'EAU DE VITTEL (HÉPAR) SUR LE RYTHME
DES CONTRACTIONS URETÉRALES

Préparation d'uretère de chien, isolé selon la même technique et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'adjonction de doses croissantes : 15 cc., 30 cc., puis 75 cc. d'eau de Vitte! (Hépar) amène une modification très nette du rythme des contractions uretérales. Ces contractions, en outre, diminuent d'amplitude pour s'arrêter définitivement après l'administration de deux doses de 75 cc. et 100 cc. de la même eau minérale.



TRACE 35

TRACÉ 36

ACTION DE L'EAU DE ROYAT (SAINT-MART) SUR LE RYTHME
DES CONTRACTIONS URETÉRALES

Préparation d'uretère de chien, isolé selon la même technique et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'administration d'une dose de 50 cc. d'eau de Royat (source Saint-Mart) succédant à une première dose de 25 cc. modifie profondément le rythme des contractions uretérales.

Elles diminuent d'amplitude en même temps que le tonus du muscle lisse s'élève pour s'arrêter totalement après une troisième dose de 75 cc.



TRACE 36

TRACÉ 37

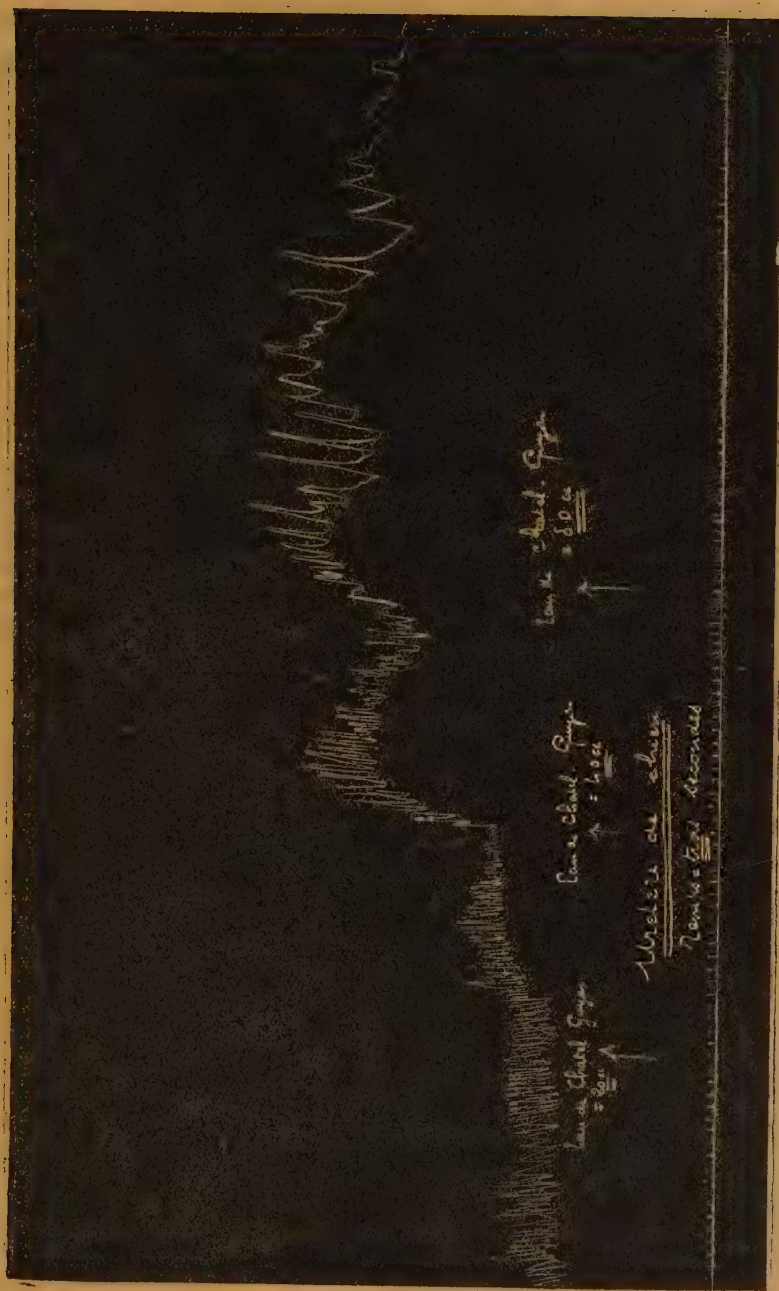
ACTION DE L'EAU DE CHÂTEL-GUYON SUR LE TONUS ET LE RYTHME
DES CONTRACTIONS DE L'URETÈRE ISOLÉ

Préparation d'uretère de chien, isolé selon la même technique et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'eau de Châtel-Guyon, à la dose de 20 cc., permet d'obtenir déjà un certain ralentissement du rythme.

L'adjonction d'une nouvelle dose de 40 cc. détermine un écart encore plus grand entre les contractions, en même temps que le tonus s'élève.

Enfin avec une dernière dose de 80 cc., le rythme devient tout à fait lent.



TRACE 37

TRACÉ 38

EFFETS DE L'ADRÉNALINE, PUIS DE L'EAU DE CONTREXÉVILLE (PAVILLON)
SUR L'INTESTIN ISOLÉ

Préparation d'urètre de chien, isolé selon la même technique et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke.

Les contractions rythmiques deviennent plus rapides et le tonus s'élève légèrement après administration de un milligramme d'adrénaline.

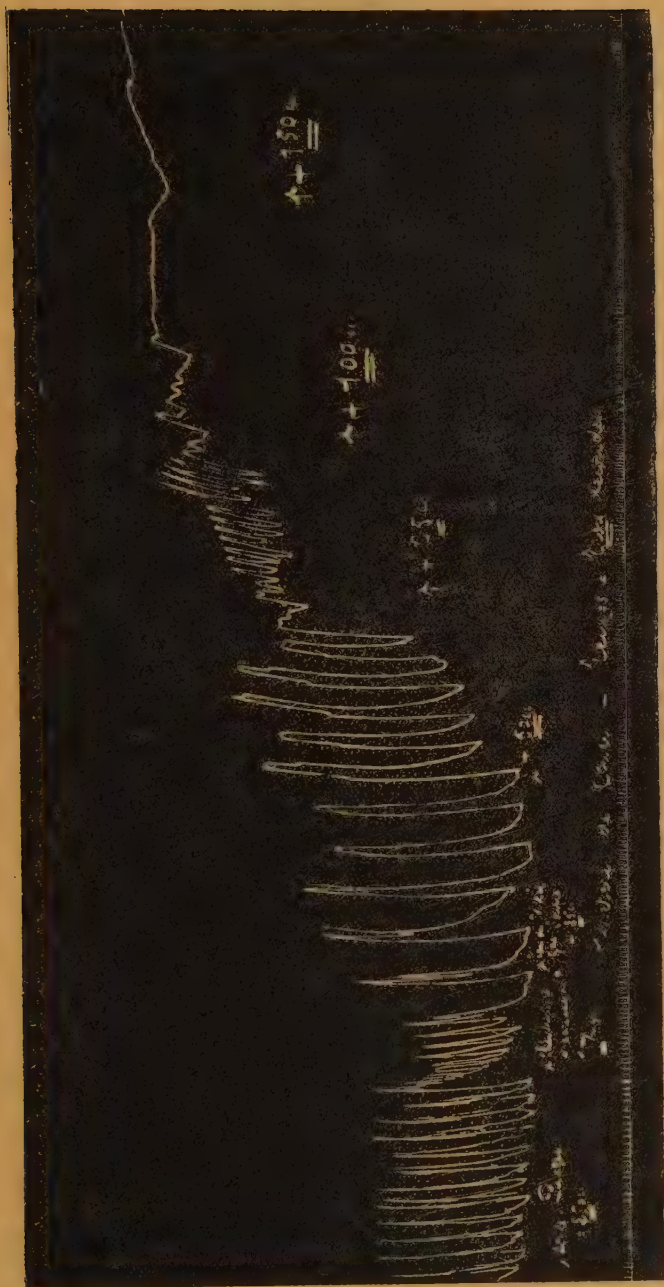
L'adjonction à ce moment de 25 cc. d'eau de Contrexéville (source du Pavillon) fait rapidement baisser le tonus, tandis que les contractions restent rapides.

TRACÉ 39

EFFETS DE L'ADRÉNALINE, PUIS DE L'EAU DE VITTEL (GRANDE SOURCE)
SUR L'URETÈRE ISOLÉ

Préparation d'uretère de chien, isolé selon la technique décrite et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'administration d'un milligramme d'adrénaline détermine comme sur le tracé précédent, une accélération des contractions rythmiques et une légère élévation du tonus. Mais ici, l'adjonction de 25 cc. d'eau de Vittel (Grande Source) continue d'élever rapidement le tonus, tandis que les contractions s'espacent.



TRACE 39

TRACÉ 40

ACTION DE L'EAU DE LA PRESTÉ SUR L'URETÈRE ISOLÉ
EN PRÉSENCE D'ADRÉNALINE

Préparation d'uretère de chien, isolé selon la même technique et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Löcke.

Sous l'influence de un milligramme d'adrénaline, les mouvements de l'uretère augmentent de fréquence et diminuent d'amplitude.

L'adjonction, en deux fois, d'une dose totale de 40 cc. d'eau de La Presté fait aussitôt augmenter l'amplitude des contractions, en même temps que leur rythme se ralentit.



TRACE 40

TRACÉ 41

ACTION DE L'EAU DE LA PRESTE SUR L'URETÈRE ISOLÉ NORMAL

Préparation d'uretère de chien, isolé selon la même technique et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke.

Sur cet uretère normal, l'adjonction de 25 cc. puis 50 cc. d'eau de la Preste fait rapidement diminuer l'amplitude des contractions du muscle urétéral en même temps qu'elle accélère leur rythme.

Une plus forte dose de 100 cc. diminue encore leur amplitude.

(A remarquer : l'action inverse de l'eau de la Preste sur l'uretère adrénaliné du tracé précédent).



TRACE 41

TRACÉ 42

INFLUENCE DE L'EAU DE VITTEL (GRANDE SOURCE) SUR L'URÈTÈRE ISOLÉ ATROPINISÉ

Préparation d'urètre de chien, isolé selon la même technique et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'administration de dix milligrammes d'atropine amène un ralentissement du rythme des contractions urétérales normales.

A ce moment l'adjonction de doses croissantes d'eau de Vittel (Grande Source) à la préparation : 25 cc., 50 cc., 70 cc., permet de constater que malgré l'atropinisation préalable, cette eau agit sur les contractions comme sur un urètre normal.



TRACE 42

TRACE 43

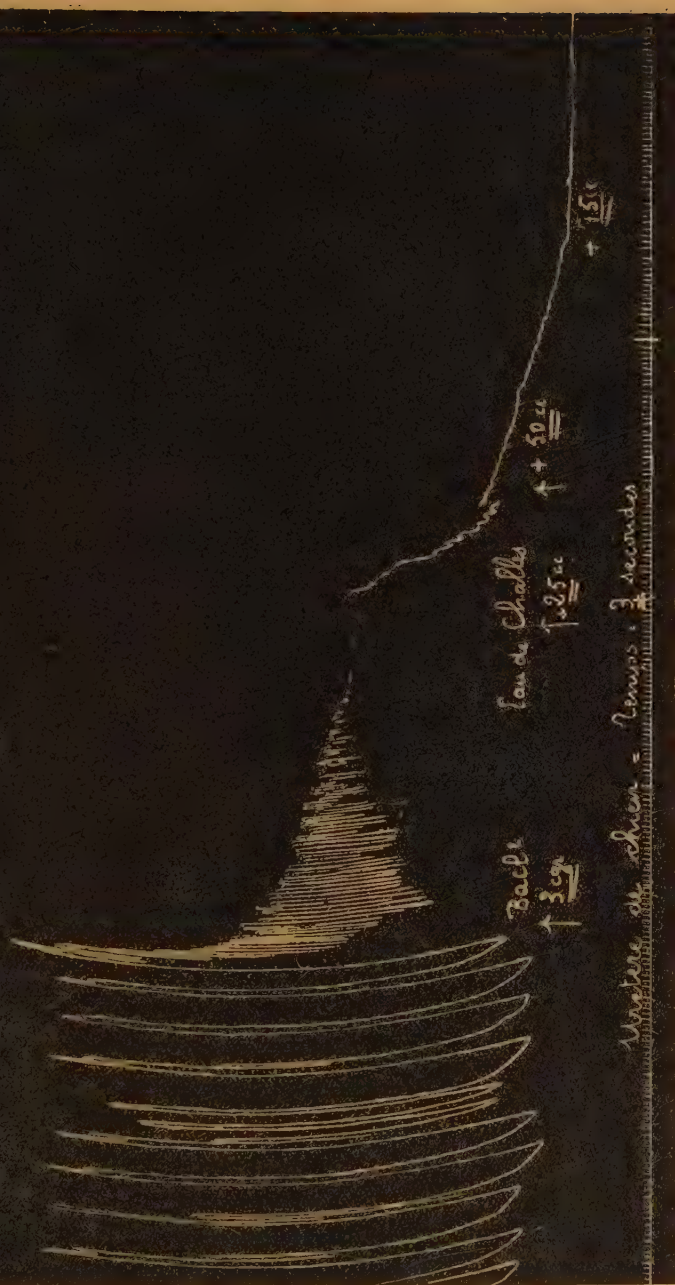
SPASME DE L'URETÈRE ISOLÉ PAR LE CHLORURE DE BARYUM : DISPARITION
DU SPASME TONIQUE SOUS L'INFLUENCE DE L'EAU DE CHALLES

Préparation d'uretère de chien, isolé selon la même technique et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locké.

L'administration de trois centigrammes de chlorure de baryum élève brutalement le tonus de l'uretère isolé, qui après une série de contractions rapides et de faible amplitude s'arrête complètement en hypertonie.

Les différentes phases de constitution du spasme sont typiquement représentées sur ce tracé.

L'adjonction de 25 cc. d'eau de Challes détermine une chute brusque du tonus sans que les contractions rythmiques réapparaissent, même après une nouvelle dose de 50 cc. qui ne fait qu'abaisser encore le tonus.



TRACE 43

TRACÉ 44

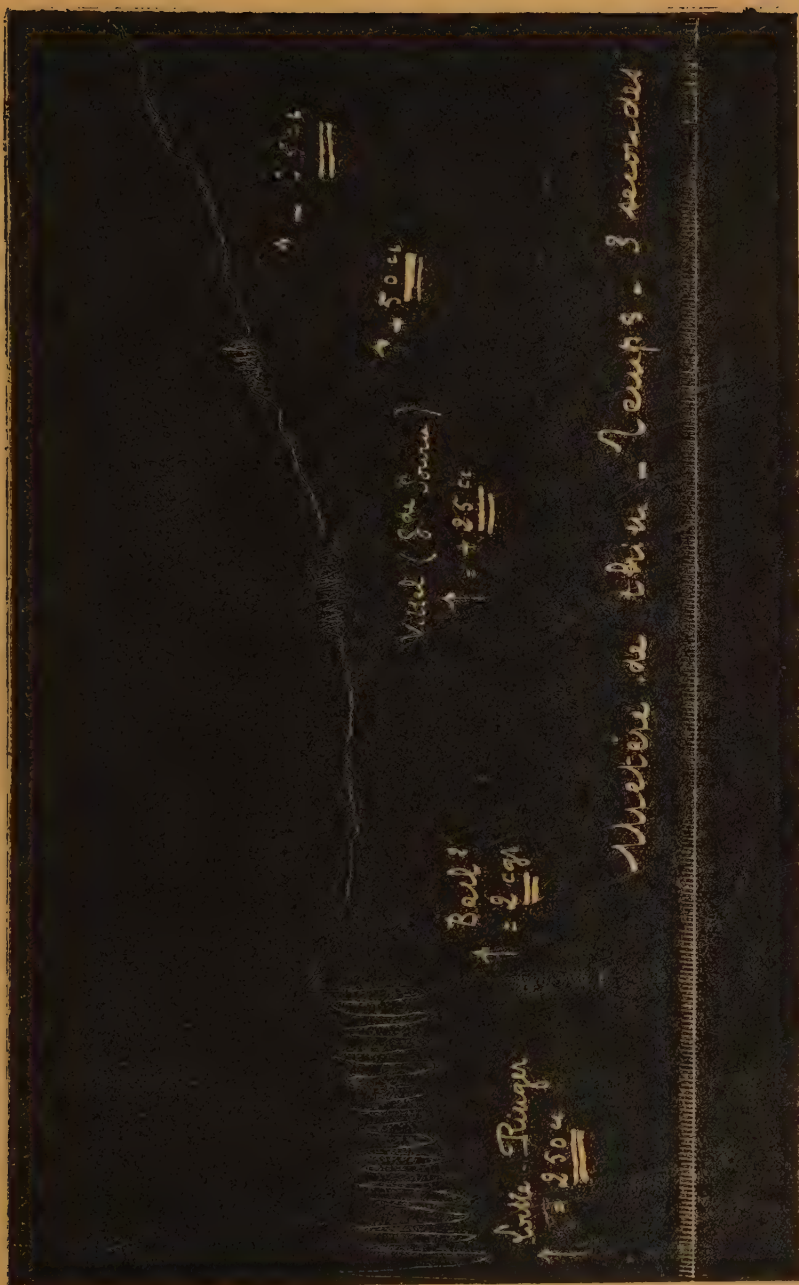
ACTION DE L'EAU DE VITTEL (GRANDE SOURCE) SUR LE SPASME URETÉRAL PRÉVOQUÉ PAR LE CHLORURE DE BARYUM

Préparation d'uretère de chien, isolé selon la même technique et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'administration de deux centigrammes de chlorure de baryum détermine un spasme.

L'adjonction à la préparation de 25 cc. d'eau de Vittel (Grande Source) fait réapparaître les contractions, mais sans diminuer le tonus du muscle.

De nouvelles doses de 50 cc. et 75 cc. agissent de même.



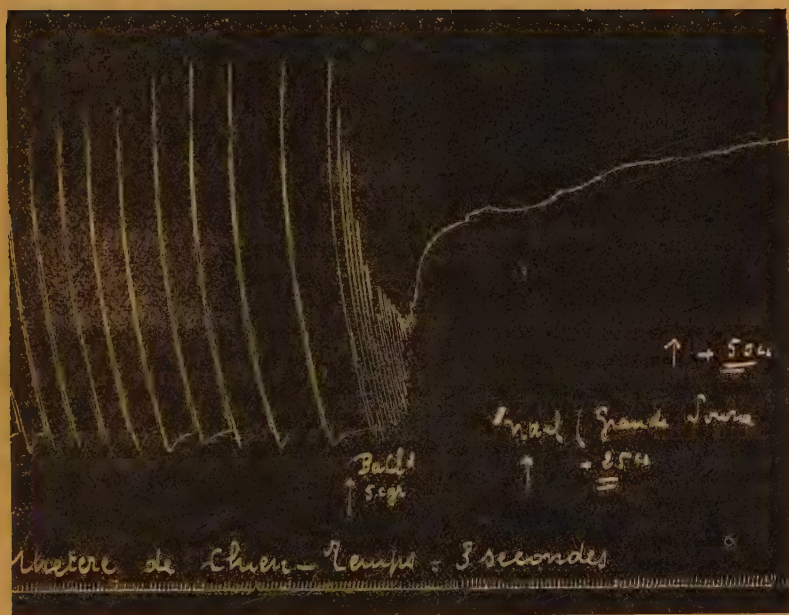
TRACE 44

TRACÉ 45

ACTION DE L'EAU DE VITTEL (GRANDE SOURCE) SUR LE SPASME URETÉRAL
PROVOQUÉ PAR DE FORTES DOSES DE CHLORURE DE BARYUM

Préparation d'uretère de chien, isolé selon la même technique et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'administration d'une dose plus forte de cinq centigrammes de chlorure de baryum détermine un spasme tel que l'adjonction des mêmes quantités d'eau de Vittel (Grande Source) que précédemment reste sans effet.



TRACE 45

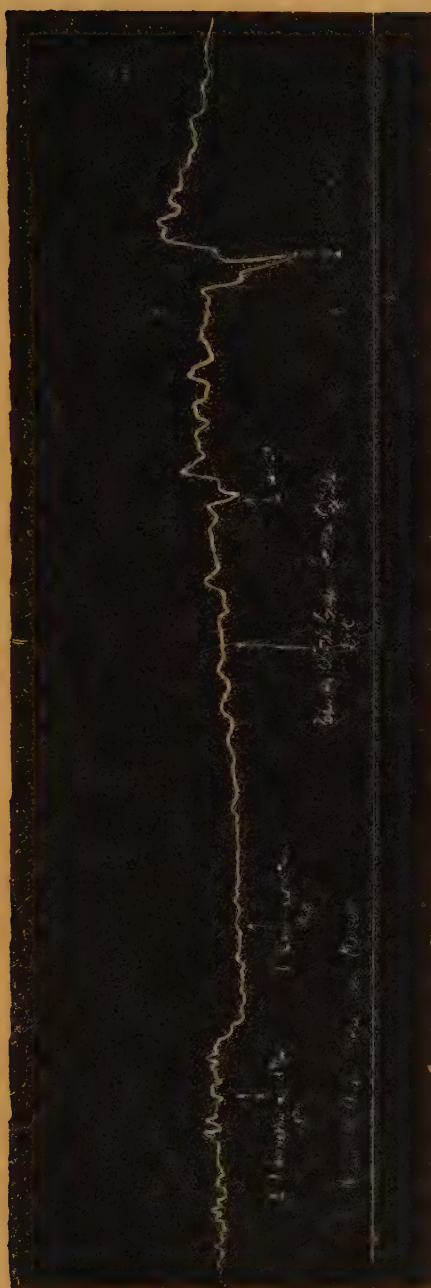
TRACÉ 46

INFLUENCE DE L'ADRÉNALINE, PUIS DE L'EAU DE CHÂTEL-GUYON
SUR LA VESSIE ISOLÉE

Préparation de vessie de chien, isolée selon la technique décrite page 28, et immergée dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'administration de deux doses de un milligramme d'adrénaline arrête presque complètement les contractions de la vessie.

Sous l'influence de plusieurs doses d'eau de Châtel-Guyon, 20 cc., puis 40 cc., on voit réapparaître ses mouvements qui deviennent plus amples et à rythme plus lent.



TRACE 46

TRACE 47

ACTION DE L'EAU DE LA BOURBOULE SUR LES CONTRACTIONS
D'UN UTÉRUS ISOLÉ DE COBAYE VIERGE

Préparation d'utérus de cobaye vierge, isolé selon la technique décrite page 29, et immergé dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'administration de 20 cc. d'eau de La Bourboule, interrompt brusquement les contractions très régulièrement rythmiques de l'utérus de cobaye.

Après un arrêt d'environ trois minutes ces mouvements réapparaissent plus lents et plus amples qu'auparavant.



TRACE 47

TRACÉ 48

CHUTE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE ET BRADYCARDIE PAR EXCITATION
VAGALE APRÈS INJECTION INTRA-VEINEUSE DE 50 CC. D'EAU DE CHALLES
CHEZ LE CHIEN.

Chien chloralosé.

L'injection en deux fois par la veine saphène d'une dose totale de
50 cc. d'eau de Challes détermine aussitôt après la seconde injection
une chute brutale de la pression artérielle.



TRACE 43

TRACÉ 49

BRADYCARDIE ET ARYTHMIE APRÈS INJECTION INTRA-VEINEUSE D'EAU
DE CHALLES CHEZ LE CHIEN

Chien chloralosé, en respiration artificielle. Enregistrement simultané des battements de l'oreillette (tracé supérieur) et du ventricule (tracé inférieur).

L'injection par la veine saphène de 50 cc. d'eau de Challes détermine immédiatement une bradycardie considérable et l'arythmie caractéristique de l'excitation vagale.



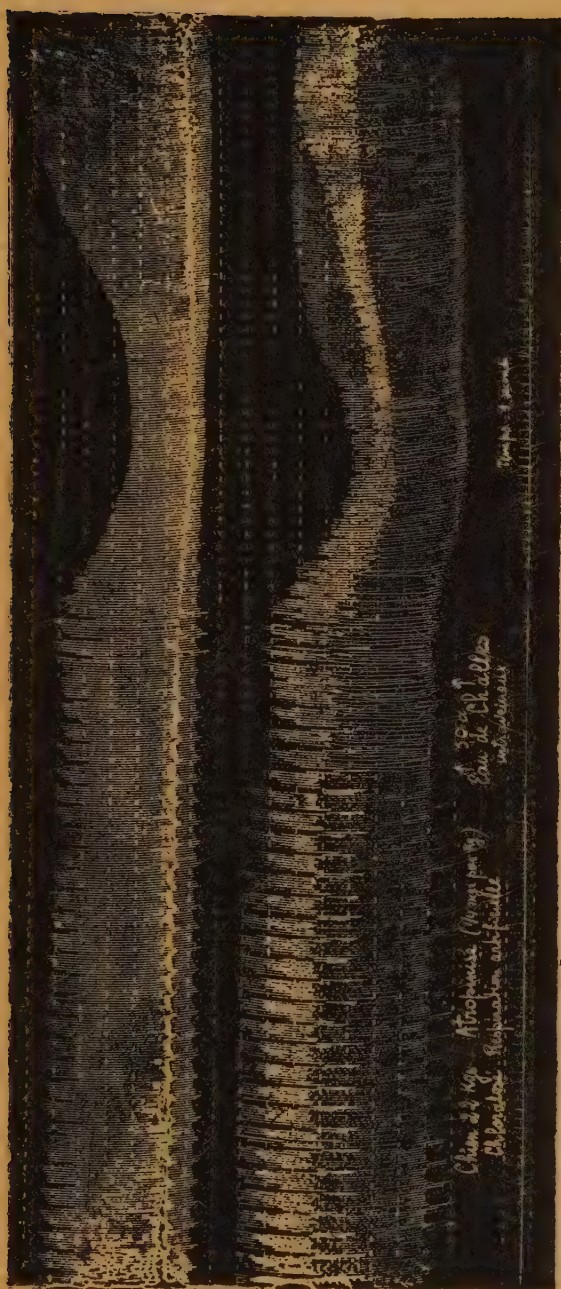
TRACE 49

TRACÉ 50

INJECTION INTRAVEINEUSE D'EAU DE CHALLES CHEZ LE CHIEN ATROPINISÉ

Chien de 22 kgs, chloralosé et atropinisé (quatorze milligrammes par kilogramme) en respiration artificielle. Enregistrement simultané des battements de l'oreillette (tracé supérieur) et du ventricule (tracé inférieur).

L'injection par la veine saphène de 50 cc. d'eau de Challes ne détermine dans ces conditions, ni arythmie, ni bradycardie, mais simplement une légère diminution d'amplitude des battements auriculo-ventriculaires (contemporaine d'une chute légère de la pression artérielle).



Clum 24 1/2 Atronomie (Nouveau)
 Eau de Chelles
 Chelles, Reproduction antérieure

Trappe à l'ouest

TRACE 50

TRACÉ 51

EFFETS NULS SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE DU CHIEN, DE L'INJECTION
INTRA-VEINEUSE D'EAU D'URIAGE ISOTONIQUE

Chien chloralosé. Injection par la veine saphène de 50 cc. d'eau
d'Uriage isotonique.

Aucune action sur la pression artérielle.



TRACE 51

TRACÉ 52

EFFETS NULS SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE DU CHIEN, DE L'INJECTION
D'EAU DE CHATEL-GUYON

Chien chloralosé. Injection en deux fois par la veine saphène d'une
dose de 50 cc. d'eau de Châtel-Guyon.

Aucune action sur la pression artérielle.



TRACE 52

TRACÉ 53

HYPOTENSION ARTÉRIELLE, SANS EFFET VAGAL, APRÈS INJECTION INTRA-VEINEUSE DE 50 CC. D'EAU DE CHALLES

Chien de six kilogrammes, chloralosé et atropinisé (un milligramme par kg.) en respiration artificielle: Enregistrement simultané de la pression artérielle (tracé inférieur), des battements du ventricule (tracé moyen) et des battements de l'oreillette (tracé supérieur).

L'injection, par la veine saphène de 20 cc. d'eau de Challes, ne détermine aucune action vagale, mais une chute importante de la tension artérielle.



TRACE 53

FIGURE 54

COURBES TONOMÉTRIQUES, APRÈS INJECTION SOUS-CONJONCTIVALE D'EAU
DISTILLÉE CHEZ LE LAPIN

En abscisses : les temps.

En ordonnées : la tension oculaire.

Mesures effectuées avec le tonomètre de Bailliart.

FIGURE 55

COURBES TONOMÉTRIQUES, APRÈS INJECTION SOUS-CONJONCTIVALE D'EAU
DE CHATEL-GUYON CHEZ LE LAPIN

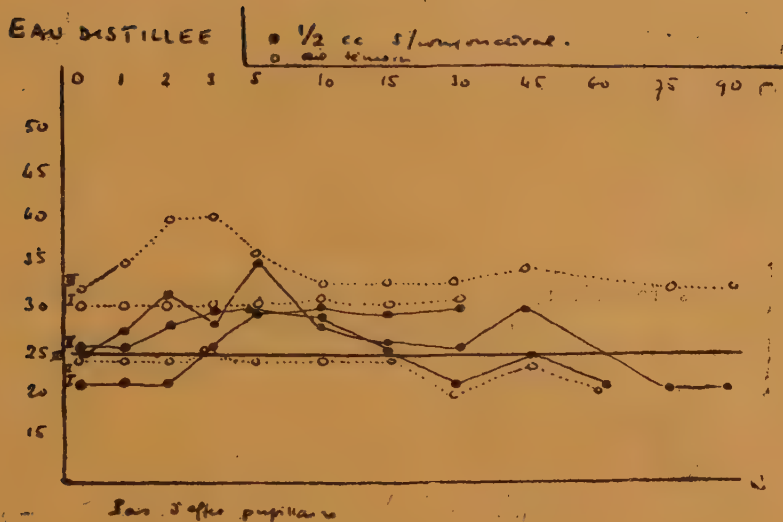


FIGURE 54

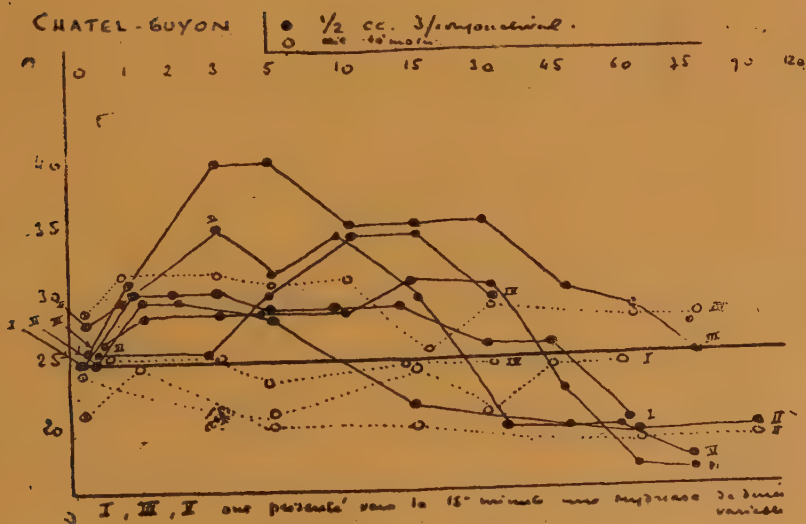


FIGURE 55

FIGURE 56

COURBES TONOMÉTRIQUES, APRÈS INJECTION SOUS-CONJONCTIVALE D'EAU
D'URIAGE CHEZ LE LAPIN

FIGURE 57

COURBES TONOMÉTRIQUES, APRÈS INJECTION SOUS-CONJONCTIVALE D'EAU
DE LA BOURBOULE CHEZ LE LAPIN

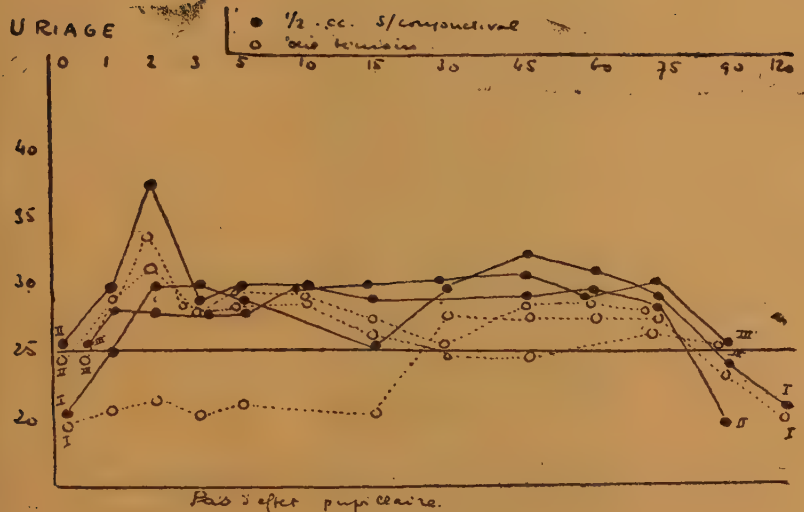


FIGURE 56

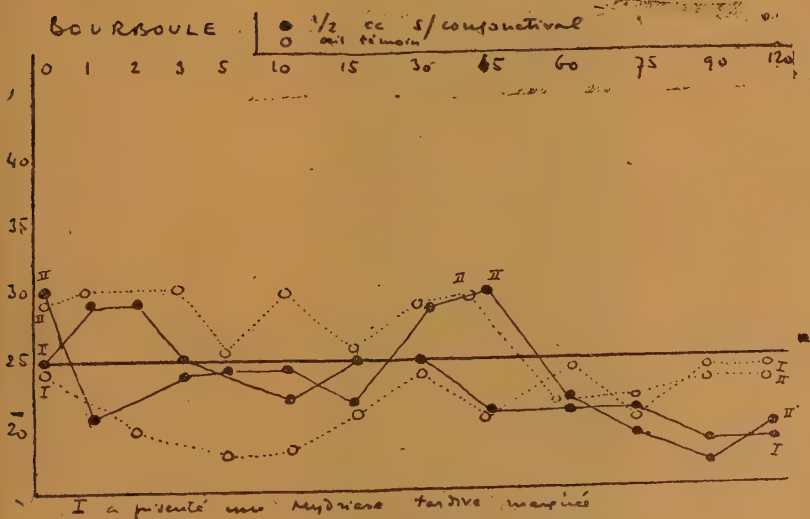


FIGURE 57

TRACE 58

VENTRICULE ISOLÉ D'HELIX POMATIA BATTANT DEPUIS 48 HEURES DANS
UNE EAU MINÉRALE ISOTONIQUE (EAU DE CHATEL-GUYON)

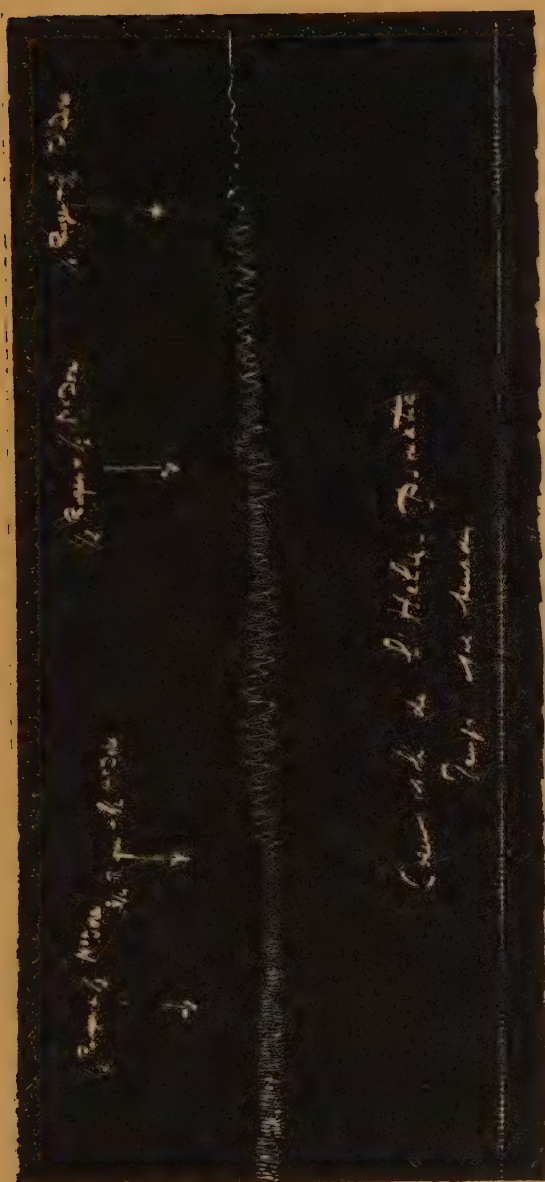
6.11.12 1116



TRACE 58

TRACÉ 59

VENTRICULE ISOLÉ D'HELIX POMATIA. RALENTISSEMENT DES SYSTOLES SOUS
L'ACTION D'UNE EAU MINÉRALE HYPOTONIQUE (EAU DU MONT-DORE)



TRACE 59

TRACÉ 60

INFLUENCE DU GAZ DISSOUS DANS L'EAU DE LA BOURBOULE SUR
LE VENTRICULE ISOLÉ DE L'HELIX POMATIA

Préparation de ventricule d'*Helix pomatia* isolé et immergé dans une solution de Ringèr-Locke.

L'eau de La Bourboule, à une certaine dose, arrête les contractions du ventricule isolé.

L'adjonction d'eau de La Bourboule oxygénée, c'est-à-dire d'eau dans laquelle CO_2 a été remplacé par O_2 fait réapparaître les mouvements de ce ventricule isolé.



TRACE 60

TRACÉ 61

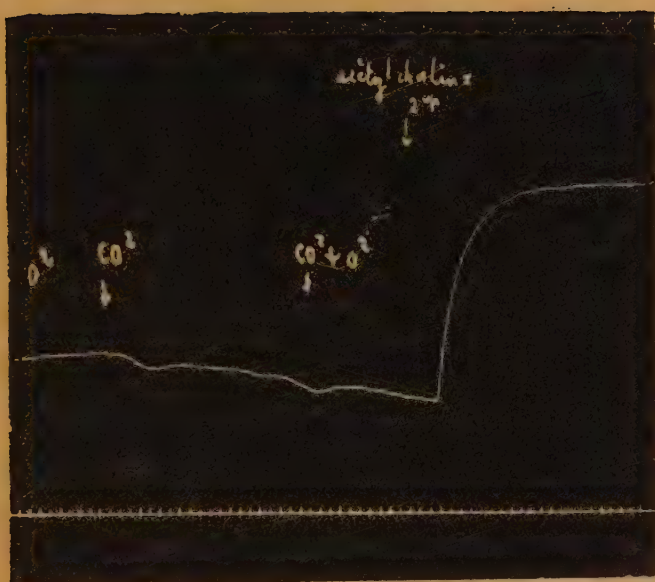
INFLUENCE DES GAZ DISSOUS DANS LE LIQUIDE DE RINGER-LOCKE SUR LE TONUS
DU MUSCLE BRONCHIQUE

Préparation de muscle bronchique de porc, isolé selon la technique décrite page 25, et immergé dans 200 cc. de liquide de Ringer-Locke.

L'arrivée dans la préparation d'un courant de CO_2 , après suppression du courant de O_2 , amène un relâchement assez net du muscle.

L'influence d'un courant combiné $\text{O}_2 + \text{CO}_2$ est moins nette et n'amène qu'un relâchement moins marqué.

A remarquer que le muscle conserve toute sa contractilité comme le révèle sa contracture facile sous l'influence de l'antylcholine.



TRACE 61

TRACÉ 62

ACTION DE L'EAU DU BREUIL SUR L'INTESTIN ISOLÉ : EFFET AMPHOTROPE
AVANT LA DOSE

Préparation d'intestin de lapin, isolé selon la technique décrite page 21, et immergé dans 200 cc. de liquide de Ringer-Locke.

Une première addition de 50 cc. d'eau du Breuil à la préparation détermine un relâchement de l'intestin.

Une seconde addition de la même quantité de la même eau minérale amène une forte contraction de celui-ci.



TRACE 62

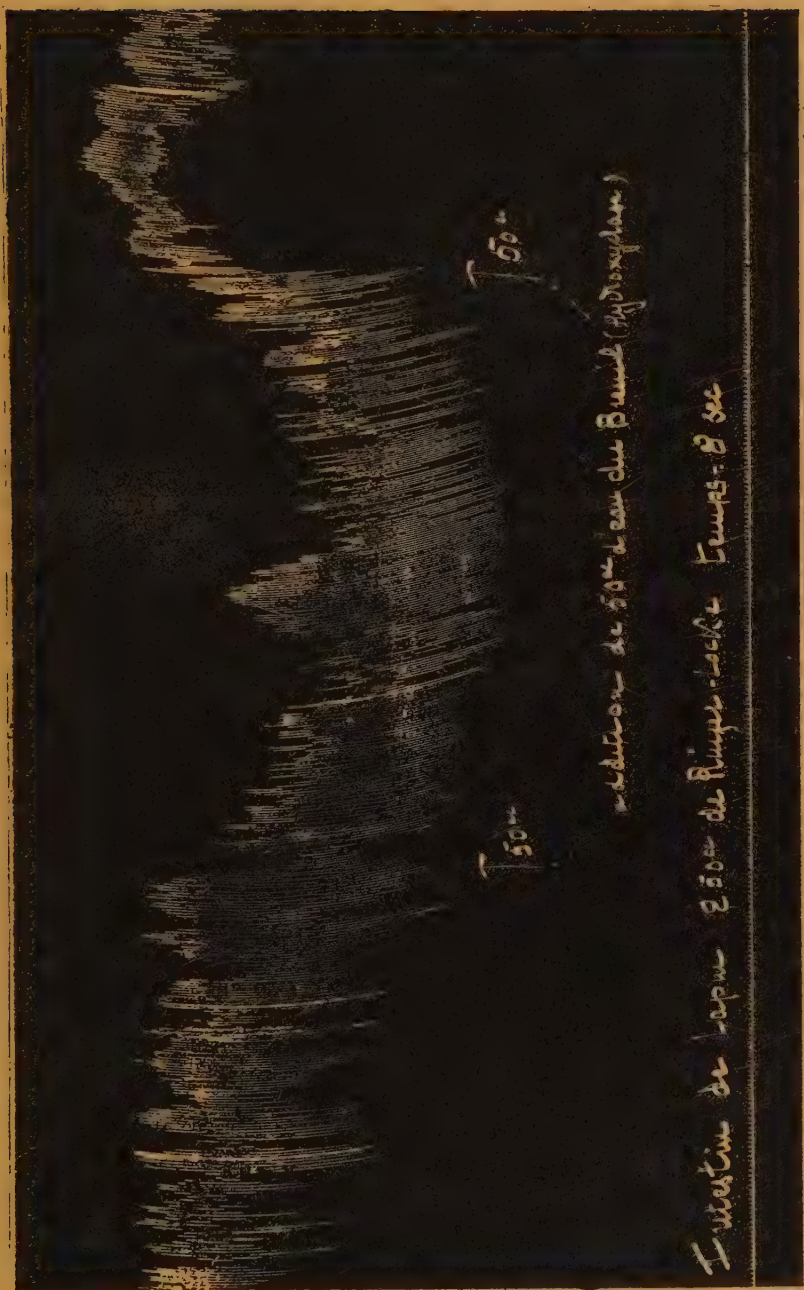
TRACÉ 63.

ACTION DE L'EAU DU BREUIL, SUR L'INTESTIN : EFFET AMPHOTROPE
SUIVANT LA DOSE.

Préparation d'intestin de lapin, isolé selon la technique décrite page 21, et immergé dans 200 cc. de liquide de Ringer-Locke.

Une première addition de 50 cc. d'eau du Breuil à la préparation détermine un relâchement de l'intestin.

Une seconde addition de la même quantité de la même eau minérale amène une forte contraction de celui-ci.



TRACE 63

FIGURE 64

ACTION DE L'EAU DE VICHY SUR LE PÉRISTALTISME ET LE TONUS-INTESTINAL
PROPORTIONNALITÉ DES EFFETS AUX DOSES

Calque du tracé 18.

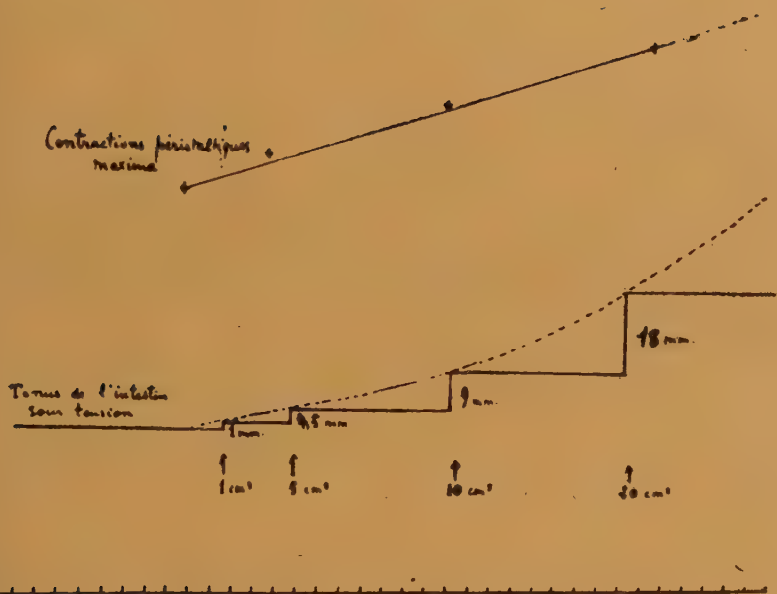


FIGURE 64

FIGURE 65

ANTAGONISME DE L'ÉPHÉDRINE ET D'UNE EAU MINÉRALE SUR LE TONUS
DU MUSCLE INTESTINAL. PROPORTIONNALITÉ DES EFFETS AUX DOSES

Calque du tracé 2.

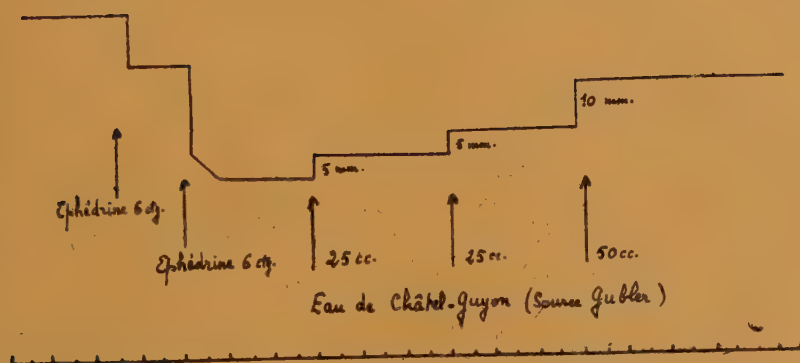


FIGURE 65

Résultats Généraux

Recherches d'hydrologie expérimentale sur les organes isolés

A. RECHERCHES SUR L'INTESTIN ISOLÉ

I. RÉSULTATS OBTENUS À L'AIDE DE L'INSCRIPTION DES MOUVEMENTS PENDULAIRES DE L'INTESTIN ISOLÉ.

Bien que ce soient les mouvement péristaltiques, liés aux contractions des fibres circulaires qui fassent progresser le bol fécal, l'étude des mouvements pendulaires est cependant d'un intérêt considérable. Du point de vue neuro-végétatif et musculaire, ce sont là, en effet, les mouvements intestinaux essentiels (Waucomont) (1) ; ils jouent le rôle de « contractions cardiaques intestinales » (Policard).

L'inscription de ces mouvements pendulaires permet d'apprécier à la fois le rythme des contractions intestinales, l'amplitude de ces dernières, enfin le tonus du segment intestinal isolé (Alvarez).

Les recherches ont successivement porté sur l'intestin normal et pathologique.

a. *Recherches concernant l'action d'eaux minérales sur l'intestin isolé normal.*

Grâce à la technique d'enregistrement des mouvements

(1) R. WAUCOMONT. — Recherches sur la pharmacodynamie générale de l'intestin. — *Arch. internationales de pharmacodynamie et de thérapie*, vol. XXXVI, fasc. III, p. 285-386.

pendulaires de l'intestin isolé décrite page 21, on a pu constater que *la plupart des eaux minérales possèdent une action pharmacodynamique énergique.*

Avec la méthode habituelle d'étude de l'anse intestinale isolée et immergée dans 250 cc. de liquide de Ringer-Locke, on a remarqué que l'eau distillée, à la dose de 100 cc., abolit les contractions du muscle intestinal du lapin sans déterminer de chute de son tonus. Cette expérience peut servir de terme de comparaison aux expériences poursuivies sur l'intestin normal, et les résultats obtenus peuvent être classés ainsi :

— Saint-Christau, Uriage, Vittel (Grande Source), Contrexéville, Challes, Enghien et Châtel-Guyon, déterminent une chute plus ou moins profonde du tonus. En outre, Saint-Christau abolit les contractions, Vittel et Contrexéville ne font que les diminuer, Challes et Enghien ralentissent leur rythme, Châtel-Guyon exagère leur amplitude.

Les eaux de la Preste ne donnent que des effets nuls ou une très légère augmentation du tonus et des contractions.

Celles de Bussang, du Mont-Dore., de Salins du Jura, de la Bourboule et de Vittel (Source Hépar) abolissent les contractions en exagérant légèrement le tonus.

Les eaux de La Bourboule, dans certains cas, exagèrent nettement le tonus. Elles augmentent aussi l'amplitude des contraction dans ces conditions et régularisent leur rythme ainsi que celles du Breuil qui augmentent le tonus à certaines doses, et celles de Pougues et Brides qui le diminuent.

Ces résultats biologiques ne sont en aucune façon sous la dépendance de la dominante minérale de ces eaux ainsi qu'on peut le constater en dressant le tableau des compositions chimiques des différentes sources étudiées.

Mais on ne peut se dispenser de signaler certains faits intéressants :

— Les eaux sulfureuses, ont, selon leur teneur plus ou moins grande en acide sulfhydrique, des actions variables. Lorsqu'elle est minime comme pour l'eau d'Enghien, cette

influence est faible. Lorsqu'elle est considérable, comme pour l'eau de Challes, elle est des plus nettes. Les tracés obtenus avec cette dernière source sont différents de ceux obtenus avec n'importe quelle autre eau minérale. On peut constater, sur le tracé n° 1, des modifications des mouvements intestinaux tels que nous ne connaissons guère de substances pharmacodynamiques susceptibles d'en donner de semblables.

— Les effets obtenus avec les eaux de La Preste et de Bussang sont fonction des doses employées.

— Les eaux de Vittel (Grande Source) et Contrexéville ont sur l'intestin isolé du lapin une action semblable : elles amènent une diminution du tonus et des contractions tandis que l'eau de Vittel (Source Hépar) tout en abolissant les contractions, élève le tonus.

— Très curieuses enfin, sont les propriétés de l'eau de Châtel-Guyon. Plus les contractions de l'intestin étaient fortes à l'état normal, moins l'action de cette eau nous a paru démonstrative. Par contre, lorsque l'on expérimente sur une anse isolée dont les contractions sont faibles, l'administration de quantités variables d'eau de Châtel-Guyon détermine une élévation brutale de l'amplitude des contractions en même temps qu'une chute marquée du tonus.

b. Recherches concernant l'action d'eaux minérales sur l'intestin isolé en état de relâchement ou de spasme expérimental (étude pharmacodynamique des eaux sur la fibre lisse intestinale et son innervation autonome).

Deux procédés expérimentaux peuvent être employés pour déclencher le spasme du muscle intestinal isolé : on peut le provoquer soit en excitant directement la fibre musculaire, à l'aide du chlorure de baryum par exemple, soit en excitant son innervation para-sympathique à l'aide de drogues telles que la pilocarpine ou l'acétylcholine.

Mais pour permettre une interprétation plus facile d'abord, plus rigoureuse ensuite des expériences dont nous publions les tracés plus haut, MM. Maurice Villaret et L. Justin-Besançon, en se conformant à leur méthode générale d'étude de l'action des eaux minérales sur l'innervation végétative des muscles lisses (que nous avons exposée précédemment), ont exploré successivement sur l'anse intestinale, l'effet des eaux minérales en présence des excitants et des paralysants du sympathique, du parasymphatique et des éléments musculaires.

a. *Excitants du sympathique*

Les recherches ont été poursuivies à l'aide de l'adrénaline et de l'éphédrine.

1. *Adrénaline.*

On a pu constater l'antagonisme de cet excitant du sympathique avec l'eau de Châtel-Guyon. Des doses croissantes de cette eau minérale augmentent l'amplitude des contractions intestinales en déterminant une chute légère du tonus. L'adjonction de 1 cc. de la solution d'adrénaline au millième détermine immédiatement une chute profonde du tonus, et un arrêt des contractions. Celles-ci réapparaissent, en même temps que le tonus se relève, lorsque l'on ajoute une certaine quantité (20 cc., puis 10 cc.) d'eau de Châtel-Guyon.

On peut donc dire que l'antagonisme de l'eau de Châtel-Guyon et de l'adrénaline est complètement *reversible*.

Un phénomène absolument identique peut s'observer avec l'eau de Vichy-Hôpital, ainsi qu'on peut le constater sur le tracé n° 2.

En résumé : *antagonisme réversible* des plus nets entre l'adrénaline et les eaux de Châtel-Guyon et Vichy-Hôpital.

2. *Ephédrine.*

Même antagonisme entre l'éphédrine, autre excitant du sympathique et l'eau de Châtel-Guyon, bien visible sur le tracé n° 3.

A propos de ce tracé, signalons la proportionnalité bien nette des effets aux doses, fait sur lequel nous reviendrons plus loin.

De plus, une remarque intéressante s'impose : on peut attribuer, sous toutes réserves d'ailleurs, au chlorure de magnésium contenu dans l'eau de Châtel-Guyon l'augmentation des contractions et la chute légère du tonus que nous avons rencontré.

Or si cette source possède bien cette action dépressive sur le tonus de l'intestin normal c'est exactement l'inverse qu'on observe lorsque le tonus a été profondément abaissé par les excitants du sympathique. Tout se passe, dans ce cas, comme si l'eau de Châtel-Guyon avait une action régulatrice sur le tonus de l'intestin dont le sympathique est paralysé.

b. *Paralysants du sympathique*

Le paralysant du sympathique employé est le *tartrate d'ergotamine*.

On a pu constater que des doses de 2 mmgr. de tartrate d'ergotamine et même des doses beaucoup plus considérables (15 mmgr.) n'empêchaient en aucune façon l'eau d'Enghien d'exercer sur la fibre lisse une action marquée. Malgré cette paralysie préalable du sympathique, cette eau minérale détermine à la dose de 40 cc. une chute du tonus intestinal.

c) *Excitants du parasympathique*

Deux produits furent utilisés : la pilocarpine et l'acétylcholine.

1. *Pilocarpine.*

L'antagonisme est net, entre la pilocarpine et l'eau d'Enghien, puisque 5 mmgr. de ce médicament déterminent une élévation considérable du tonus avec diminution d'amplitude des mouvements pendulaires et que l'adjonction de 20 cc. d'eau d'Enghien ramène ce tonus à la normale et fait réapparaître les contractions dont la plupart ont l'amplitude qu'elles auraient avant l'addition de pilocarpine.

2. *Acétylcholine.*

On peut constater sur le tracé n° 4 le même antagonisme entre l'acétylcholine et la même eau minérale.

Sur le tracé n° 5 on peut se rendre compte des effets semblables obtenus avec l'eau de Challes. Et là, les doses d'eau minérale employées sont encore plus faibles. Et, ce qui rend compte que l'action de cette eau est extrêmement énergique, c'est que l'expérience recommencée avec une dose plus forte d'eau de Challes (tracé n° 6) donne des résultats analogues à cela près que la dose considérable — 30 cc. — de l'eau minérale a inhibé complètement le système parasympathique de l'intestin, à tel point que l'administration de quatre nouvelles doses de 1 ctgr. d'acétylcholine n'est plus capable de déterminer aucune contracture.

La démonstration est ainsi faite qu'une eau minérale est susceptible de faire disparaître la contracture de la musculature lisse de l'intestin en agissant directement sur son système nerveux autonome.

On a pu constater que de très fortes doses d'un excitant du parasympathique pourraient être ainsi balancées par des quantités relativement minimales d'une eau minérale.

C'est ainsi que sur un intestin isolé de lapin, l'adjonction de 11 mmgr. de pilocarpine amène une élévation nette du tonus que l'addition de 50 cc. d'eau d'Enghien, en deux fois, a ramené à la normale.

Cet antagonisme est réversible : sur l'intestin isolé du lapin, dont le tonus a été déprimé par cette eau minérale, l'addition de pilocarpine relève celui-ci, puis une nouvelle adjonction d'eau l'abaisse à nouveau.

d) *Paralysants du parasymphatique*

Les expériences ont été poursuivies à l'aide de l'*atropine*. Cet alcaloïde, qui est manifestement un paralysant du parasymphatique, n'a sur l'intestin isolé qu'une action apparente relativement faible, fait attribué par Le Heux à la présence de choline dans l'intestin. Waucomont considère qu'à forte dose, et au bout d'un certain temps, l'*atropine* est susceptible de paralyser en même temps les terminaisons sympathiques.

Quoiqu'il en soit, on a constaté :

— que l'adjonction de 13 mmgr. d'*atropine* en quatre fractionnements ne modifie pas les contractions de l'intestin en présence de l'eau de Châtel-Guyon (tracé 7).

— qu'en présence d'*atropine* — 8 mmgr. — l'eau de Châtel-Guyon amène à forte dose la suppression des mouvements pendulaires (tracé 8).

On pourrait, très simplement interpréter cette expérience, comme une inversion des effets de l'eau de Châtel-Guyon par l'*atropine*. Peut-être s'agit-il là, en réalité, de la mise en évidence de l'action dépressive de cette eau sur le tonus de l'intestin, lorsque, par ailleurs, la puissance contractile de celui-ci est inhibée par l'*atropine* (tracé 8).

e) *Excitants musculaires lisses*

Les sels de baryum constituent des excitants électifs de la fièvre musculaire lisse. Pour Waucomont, l'action du chlorure de baryum n'est pas exclusivement musculaire; mais il reconnaît qu'elle « est liée à l'intégrité du complexe neuro-musculaire intestinal » et que « les sels de baryum

touchent plus spécialement la fibre musculaire elle-même ».

En faisant agir le chlorure de baryum sur l'intestin isolé, on a pu constater, avec les eaux minérales, deux phénomènes pharmacodynamiques très intéressants, l'un d'*antagonisme*, l'autre d'*inversion*.

1° Il y a *antagonisme* entre le chlorure de baryum et l'eau d'Enghien, ainsi qu'on peut le constater sur le tracé n° 9 : sur une anse intestinale isolée contracturée par cette drogue, l'administration d'eau d'Enghien détermine immédiatement un effet dépresseur des plus nets.

2° Il y a *inversion* des effets du chlorure de baryum par l'eau de Châtel-Guyon. Sur le tracé 10, on peut voir que la contracture de la fibre lisse due au chlorure de baryum cède à une certaine dose d'eau de Châtel-Guyon. Mais l'augmentation de dose de cette eau relève le tonus après quoi l'administration de chlorure de baryum est incapable de contracturer de nouveau l'anse isolée, mais au contraire détermine une chute profonde du tonus, sans modification de l'amplitude des mouvements pendulaires.

On sait que le chlorure de magnésium est capable de supprimer le péristaltisme produit par le baryum (Meltzer et Auer, 1926). Mais la chute du tonus observé lorsque l'on administre à un intestin isolé du chlorure de baryum en présence de l'eau de Châtel-Guyon fait supposer une inversion de l'action pharmacodynamique du chlorure de baryum.

f) Dépresseurs musculaires lisses.

Deux actions pharmacodynamiques intéressantes d'eaux minérales ont été observées en présence du dépresseur musculaire qu'est la *quinidine*.

1. L'une, d'*antagonisme* : avec l'eau de Châtel-Guyon qui relève le tonus abaissé par la quinidine (tracé 11), et avec l'eau du Mont-Dore, dont les effets sur le tonus et l'am-

plitude des contractions pendulaires sont exactement les mêmes (tracés 12 et 13).

L'examen de ces trois derniers tracés impose plusieurs remarques :

— A propos des effets de l'eau de Châtel-Guyon en présence de la quinidine, on peut constater qu'une question de doses intervient. En effet, si on expérimente avec une quantité plus forte de quinidine (10 ctgr.) et une dose plus faible d'eau de Châtel-Guyon (50 cc.) le phénomène observé sur le tracé 11 ne se produit plus. C'est à peine si l'adjonction de cette eau relève légèrement le tonus de l'intestin isolé.

— Il faut noter aussi que si les effets de l'eau de Châtel-Guyon sont durables, ceux de l'eau du Mont-Dore sont transitoires.

— Ajoutons encore qu'il est curieux de constater cette similitude des effets des eaux de Châtel-Guyon et du Mont-Dore dont l'antagonisme vis-à-vis du chlorure de baryum est la même, étant donné que les compositions chimiques de ces eaux sont extrêmement dissemblables et qu'elles diffèrent de plus par leur concentration moléculaire (la concentration moléculaire de l'eau de Châtel-Guyon étant plus faible que celle de l'eau de la Bourboule).

2. L'autre action, de *synergie*, est manifeste avec l'eau de La Bourboule (source Choussy) qui ne remonte pas le tonus de l'intestin abaissé par la quinidine mais exagère encore la chute de celui-ci ainsi qu'on peut le constater sur le tracé 14.

Cette expérience est très intéressante en ce sens que l'eau de La Bourboule qui, sur l'intestin normal augmente le tonus, l'abaisse au contraire en présence de quinidine : il n'y a donc pas seulement là un phénomène de synergie avec la quinidine, mais une véritable inversion des propriétés pharmacodynamiques de l'eau de La Bourboule.

En second lieu, cette donnée expérimentale nous montre à l'évidence qu'il ne faut pas conclure de l'action d'une eau

minérale sur un intestin normal à ses propriétés pharmacodynamiques sur un intestin modifié par une drogue quelconque, et à fortiori, à ses propriétés thérapeutiques sur l'organisme malade.

II. RÉSULTATS OBTENUS A L'AIDE DE L'INSCRIPTION DES VARIATIONS DE LA PRESSION INTÉRIEURE DE L'INTESTIN ISOLÉ.

En utilisant la technique décrite page 22, on a pu étudier l'action des eaux de Challes, de Vichy-Célestins, de Châtel-Guyon sur les mouvements pendulaires d'une part et sur le péristaltisme de l'autre.

— L'eau de Challes, susceptible d'inhiber la fibre musculaire lisse sans la tuer présente un *antagonisme* nettement réversible avec l'excitant du parasympathique qu'est le *nitrate de pilocarpine*. Le tracé 15 en fait foi : une dose minime de cette eau prime complètement les contractions péristaltiques de l'intestin isolé sous tension physiologique. Celles-ci réapparaissent après adjonction à la préparation de nitrate de pilocarpine et sont à nouveau suspendues par une nouvelle administration d'eau de Challes.

Les deux expériences suivantes montrent bien que le spasme de l'intestin sous tension est aussi sensible à l'action de cette eau minérale que celui de l'organe étudié par les techniques ordinaires.

On peut voir en effet sur le tracé 16 que la contraction déterminée par l'administration de chlorure de baryum cède immédiatement à l'adjonction d'eau de Challes.

Dans l'expérience consignée par le tracé 17, l'excitant de la fibre musculaire lisse (chlorure de baryum) et cette eau minérale furent administrés simultanément. Dans ces conditions, le spasme intestinal produit n'est que transitoire et très rapidement la pression intérieure de l'anse isolée revient à la normale.

L'eau de Vichy-Célestins amène une élévation très nette de la pression intérieure de l'anse isolée avec diminution ap-

parente de l'amplitude des mouvements pendulaires due sans doute simplement à l'exagération de la pression régnant à l'intérieur de l'anse (tracé 18). Il est facile de se rendre compte sur ce tracé de la proportionnalité des effets aux doses, sur laquelle nous reviendrons plus loin.

Malgré les renseignements intéressants fournis par ces expériences, MM. Maurice Villaret et L. Justin-Besançon ont mis au point la technique décrite page 24, qui permet un enregistrement simultané des mouvements péristaltiques et pendulaires. Les résultats obtenus avec cette méthode sont extrêmement instructifs par le fait même que certaines drogues comme la pilocarpine, possèdent un effet contraire respectivement sur le tonus, le péristaltisme et les mouvements pendulaires. Il est intéressant, à ce propos, de comparer le tracé 18 avec l'enregistrement simultané des mouvements péristaltiques et pendulaires dont nous allons parler dans le chapitre suivant de ce travail. Signalons de même la difficulté qu'il y a à interpréter un tracé tel que le tracé 19, obtenu avec l'eau de Châtel-Guyon en présence de nitrate de pilocarpine.

III. RÉSULTATS OBTENUS A L'AIDE DE L'ENREGISTREMENT SIMULTANÉ DES MOUVEMENTS PENDULAIRES ET PÉRISTALTIQUES DE L'INTESTIN.

Au contraire, grâce à la technique de MM. Maurice Villaret et L. Justin-Besançon l'antagonisme de la pilocarpine et de l'eau de Châtel-Guyon apparaît nettement. Le tracé 20 présenté par ces auteurs à la Société de Biologie met bien en évidence l'action complexe du nitrate de pilocarpine sur l'anse isolée. Cette substance détermine en effet :

- une chute du tonus longitudinal,
- une augmentation de la pression intérieure,
- une exagération de l'amplitude et de la fréquence des mouvements péristaltiques,

— un ralentissement considérable du rythme des mouvements pendulaires.

Ainsi est obtenue « l'image de l'hyperkinésie intestinale qui précède le spasme ».

L'administration à cette préparation de 20 cc. d'eau de Châtel-Guyon suffit pour faire disparaître instantanément ce phénomène : le tonus longitudinal se relève, la tension intérieure diminue, les mouvements pendulaires reprennent et les mouvements péristaltiques s'espacent considérablement. Une nouvelle adjonction de 20 cc. de la même eau minérale exagère le phénomène.

« On peut donc dire, d'une façon imagée, qu'on assiste ainsi à la disparition d'une véritable *crise spasmodique expérimentale d'une anse isolée*, sous l'influence d'une eau minérale.

Avec la même technique, on a obtenu des résultats intéressants dans l'étude de l'eau de Vichy-Hôpital. Cette source ainsi qu'on peut le constater sur le tracé 21 diminue la fréquence des mouvements péristaltiques, augmente leur ampleur et élève le tonus intestinal dans les deux sens : longitudinal et transversal.

Enfin le tracé 22 montre que l'eau de Vichy-Hôpital fait réapparaître les mouvements pendulaires avant les mouvements péristaltiques, fait qui présente à n'en pas douter un grand intérêt de pharmacodynamie générale, puisqu'il confirme l'importance capitale attribuée par les pharmacologues aux mouvements pendulaires de l'intestin et que nous signalions au début de ce chapitre.

B. RECHERCHES SUR LA VÉSICULE BILIAIRE ISOLÉE

A l'aide de la technique décrite page 24, MM. Maurice Villaret et L. Justin-Besançon et A. Marcotte ont pu recueillir un certain nombre de résultats extrêmement intéressants.

On a pu constater que la vésicule biliaire est extrêmement sensible dans les conditions d'expérimentation que nous avons rapportées aux excitants du sympathique et du parasympathique. C'est ainsi qu'elle répond par une contraction intense et prolongée à la pilocarpine à 1 p. 250000. Cet effet de la pilocarpine est neutralisé par l'adrénaline à la même dilution.

En outre, certaines eaux minérales possèdent sur la vésicule biliaire normale une action pharmacodynamique très importante.

L'eau de Vittel (Hepar) présente une *dose optima* d'action sur le cholécyste. A une certaine dose elle augmente passagèrement le tonus de la vésicule et élève considérablement l'amplitude de ses contractions rythmiques. Une dose plus forte exagère ces effets ; une dose encore plus considérable amène leur diminution (tracé 23).

Cette eau de Vittel (Hepar) se conduit vis-à-vis de la vésicule comme un excitant du parasympathique ;

Son adjonction à une préparation de vésicule isolée amène une contraction, crise de l'organe qui cède à l'administration d'atropine (tracé 24). Cet antagonisme est entièrement réversible : de nouvelles doses d'eau de Vittel (Hepar) sont capables de déclencher à nouveau la contraction de la vésicule, même en présence d'atropine.

Sur la vésicule biliaire isolée en état de spasme expérimental, l'action de l'eau de Challes est manifeste.

Ainsi qu'on peut l'observer sur le tracé 25, 4 mmgr. d'acétylcholine déterminent une élévation de tension du cholécyste avec persistance cependant des mouvements rythmiques. Ce spasme vésiculaire cède à l'adjonction d'une faible dose d'eau de Challes. Là encore l'eau minérale agit comme un agent pharmacodynamique. D'autre part, l'eau ne tue pas la fibre musculaire, qui reste capable de répondre par la réapparition de ses contractions rythmiques à de nouvelles doses d'acétylcholine.

On voit que l'on peut ainsi mettre en évidence, grâce à

cette technique nouvelle, la réponse de la vésicule biliaire isolée à différents agents pharmacodynamiques, parmi lesquels les eaux minérales, méritent désormais une juste place.

C. RECHERCHES SUR LA BRONCHE ISOLÉE

L'action de certaines eaux minérales est extrêmement nette sur le muscle bronchique. On peut schématiser ainsi les principaux résultats obtenus avec la technique que nous avons rapportée plus haut.

a. Les eaux du Mont-Dore, ramenées à l'isotonie, n'exercent sur le muscle bronchique normal qu'une action relâchante faible. Les sels totaux extraits de l'eau possèdent également une faible influence dans ce sens.

Sur la bronche contractée, ces eaux minérales amènent un relâchement assez rapide et très marqué (tracé 26).

Ces deux expériences prouvent manifestement que cet effet de relâchement ne peut pas être attribué à un simple lavage du muscle bronchique ainsi qu'on peut en juger sur le tracé 26.

b. Les eaux de la Bourboule, isotoniques ont pu être étudiées sans aucune modification préalable de leur concentration moléculaire. L'eau de la source Chaussy détermine un relâchement marqué de la bronche en état de contracture.

c. Les eaux de Saint-Honoré ne déterminent sur le muscle bronchique à l'état normal qu'une très légère contraction, suivie d'un relâchement aussi peu marqué. Par contre sur le *muscle bronchique contracturé* l'eau de cette même source détermine un relâchement assez net, quoique légèrement inférieur à celui que déterminent les eaux des sources précédentes.

d. L'eau de Challes, sulfurée forte a été étudiée après isotonisation préalable. Elle détermine un remarquable relâchement du *muscle bronchique normal*, tracé 28, mais

fait curieux n'a qu'un effet à peu près nul sur la *bronche en état de spasme expérimental*.

c. L'eau de Vichy (Grande Grille) détermine un spasme sur la bronche non contractée, mais reste sans effet aucun sur le muscle en état de contracture (tracé 29).

Si nous voulons résumer ces recherches d'hydrologie expérimentale, nous aboutissons à un résultat extrêmement curieux : *Trois eaux minérales, qui sont précisément celles employées, en France, dans la crénothérapie des affections du muscle bronchique, provoquent un faible relâchement de ce muscle à l'état normal, mais déterminent, par contre, la sédation immédiate du spasme artificiellement provoqué de la bronche isolée.* Ainsi, agissent les sources du Mont-Dore, de La Bourboule et de Saint-Honoré.

Au contraire, d'autres eaux thermales, dont l'action est pourtant puissante sur le muscle bronchique normal, telle celle de Challes, qui produit un relâchement marqué, n'ont aucun effet sur le muscle bronchique contracturé.

Enfin, certaines eaux minérales, telles celles de Vichy, amènent la contraction seulement du muscle bronchique normal.

D. RECHERCHES SUR L'URETÈRE ISOLÉ

Grâce à la technique précédemment décrite, MM. Maurice Villaret, L. Justin-Besançon et Roger Even ont pu obtenir des enregistrements d'une netteté et d'une régularité parfaite des contractions urétérales.

La susceptibilité de l'uretère normal vis-à-vis des différentes eaux minérales est extrêmement variable. Certaines sources sulfureuses comme l'eau de Challes provoquent ses contractions à doses infimes, d'autres paraissent sans action sur l'organe isolé, même à doses considérables. L'eau de la Preste, par exemple, à la dose de 25 cc. ne modifie guère les contractions de l'uretère isolé.

Cette remarque générale étant faite nous allons rapporter les résultats obtenus au cours des recherches d'hydrologie expérimentale sur cet organe en examinant successivement l'action des eaux minérales sur le tonus, sur l'amplitude des contractions et enfin sur le rythme de l'uretère normal.

Dans un deuxième paragraphe nous exposerons les résultats des recherches ayant porté sur l'uretère pathologique.

I. EFFETS DES EAUX MINÉRALES SUR L'URETÈRE NORMAL.

a) *Action sur le tonus.*

L'eau de La Bourboule (source Choussy) administrée à doses croissantes accélère le rythme, mais surtout augmente considérablement le tonus qui s'élève à chaque nouvelle addition d'eau (tracé 30).

L'eau de Contrexéville (source du Pavillon) donne des résultats absolument superposables (tracé 31).

L'eau d'Evian fait tout d'abord baisser le tonus, puis, à un certain moment, amène un arrêt de la contraction urétérale en hypotonie, sans tuer toutefois la fibre qui se contracte sous l'influence du chlorure de baryum (tracé 32).

b. *Effets sur l'amplitude des contractions.*

L'eau d'Evian seule, parmi les eaux expérimentées, augmente très légèrement l'amplitude des contractions.

Les eaux de Vittel, et de St-Honoré, par contre, produisent une diminution nette de l'amplitude de ces contractions rythmiques ainsi qu'on peut le constater sur les tracés 33 et 34).

c. *Influence sur le rythme.*

Certaines eaux minérales accélèrent très nettement le rythme des contractions urétérales ; d'autres, au contraire, le ralentissent.

L'eau de Royat (St-Mart) accélère les contractions de l'u-

retère (tracé 36), ainsi que les eaux de Vittel (Grande Source et Source Hepar) (tracé 35).

Par contre :

L'eau de Châtel-Guyon ralentit plus ou moins le rythme des contractions suivant les doses administrées (tracé 37).

Signalons sur les tracés obtenus avec l'eau de Contrexéville et de La Bourboule la similitude d'action sur le tonus, contemporaine de l'opposition frappante des effets sur le rythme.

2. EFFETS DES EAUX MINÉRALES SUR L'URETÈRE PATHOLOGIQUE.

On a utilisé là, la méthode générale d'étude pharmacodynamique déjà employée avec les autres muscles lisses. On a donc étudié l'action des différentes eaux minérales sur ce muscle isolé en présence :

- D'un excitant du sympathique (adrénaline) ;
- D'un excitant du parasympathique (pilocarpine) ;
- D'un paralysant du parasympathique (atropine) ;
- Et d'un excitant du muscle lisse (chlorure de baryum).

a). *Excitants du sympathique*

On obtient un effet *d'inversion* très net vis-à-vis de l'eau de Contrexéville, avec l'adrénaline. On n'obtient pas un résultat semblable avec l'eau de Vittel.

Après administration d'adrénaline à deux préparations semblables d'uretères isolés, administration qui se traduit immédiatement par une accélération des contractions rythmiques et une légère élévation du tonus, on étudie l'action de ces deux sources thérapeutiques. Sous l'influence de l'eau de Contrexéville (25 cc.) les contractions urétérales restent rapides, mais son tonus baisse rapidement et il s'immobilise en hypotonie. Sous l'action, au contraire, de l'eau de Vittel (Grande Source) administrée à la même dose les

contractions s'espacent et le tonus s'élève fortement. Tracés 38, 39.

L'eau de la Preste ralentit le rythme accéléré au préalable par l'adrénaline et ramène les contractions à leur amplitude normale (tracé 40) alors que sur l'uretère normal cette même eau possède une action inverse.

b) *Excitants du parasympathique*

Les drogues employées furent la pilocarpine et l'ésérine. A doses faibles (3 à 5 mmgr.) ces alcaloïdes n'agissent pas sur l'uretère isolé. A plus forte dose, on note une exagération passagère de l'amplitude des mouvements urétéraux. Si à ce moment, on ajoute à la préparation 50 cc. d'eau de Châtel-Guyon, on détermine une reprise des mouvements.

c) *Paralysants du parasympathique*

Le sulfate d'atropine amène un ralentissement des contractions urétérales normales. L'adjonction dans ces conditions, d'eau de Vittel (Grande Source) à la préparation, amène les mêmes effets sur les contractions que l'on peut observer lorsque l'on fait agir cette eau sans atropinisation préalable de l'uretère isolé (Tracé 42) : l'eau de cette source n'influence donc pas les spasmes musculaires lisses par l'intermédiaire de l'innervation parasympathique.

d) *Excitants de la fibre musculaire*

L'administration de 3 ctgr. de chlorure de baryum élève brutalement le tonus de l'uretère isolé, qui après une série de contractions rapides et de faible amplitude s'arrête complètement en hypertonie : l'allure du tracé représente typiquement les différentes phases de la constitution du spasme. Si à ce moment on ajoute à la préparation 25 cc. d'eau de Challes (tracé 43) on obtient une chute brusque du tonus, chute qu'exagère encore une nouvelle dose de la

même eau, sans que les contractions réapparaissent. En un mot, *le spasme tonique cesse, le tonus de l'uretère contracturé diminue, mais ses mouvements rythmiques ne reprennent pas.*

Dans une autre expérience, le spasme étant obtenu avec 2 ctgr. de chlorure de baryum, l'adjonction à la préparation de 25 cc. d'eau de Vittel (Grande Source) (tracé 44), fait réapparaître les contractions, sans diminuer le tonus du muscle. De nouvelles doses agissent de même ; mais, par contre, si la dose de chlorure de baryum a été plus forte (5 ctgr.) l'adjonction des mêmes quantités d'eau de Vittel reste sans effets (tracé 45). En d'autres termes, *si le spasme n'est pas très prononcé, les mouvements reprennent même si le tonus n'est pas affecté par l'eau minérale.*

On voit donc que l'action des eaux minérales sur l'uretère en état de spasme expérimental se manifeste de deux façons bien différentes.

On peut ainsi démontrer, par les méthodes pharmacodynamiques *l'action incontestable des eaux minérales sur le spasme de l'uretère isolé.*

E. RECHERCHES SUR LA VESSIE ISOLÉE

Sur le tracé que nous présentons (tracé 46), et qui a été obtenu grâce à la technique décrite page 28, on constate que l'eau de Châtel-Guyon fait réapparaître les mouvements de la vessie isolée du chien, mouvements qui avaient été arrêtés presque complètement par deux doses successives d'un milligramme d'adrénaline.

F. RECHERCHES SUR L'UTÉRUS ISOLÉ

Nous avons déjà dit pourquoi des recherches très étendues n'avaient pas été poursuivies sur ce sujet au laboratoire d'Hydrologie de la Faculté.

Bornons-nous ici à montrer que les eaux minérales possèdent sur les fibres lisses de l'utérus de cobaye vierge une action pharmacodynamique comme sur toutes les autres fibres lisses. Sur le tracé 47 on voit que l'eau de la Bourboule, isotonique, produit un arrêt des contractions rythmiques qui dure environ 3 minutes.

Tels sont les résultats obtenus par les techniques de recherches d'hydrologie expérimentales concernant l'action des eaux minérales sur les organes isolés.

Résultats expérimentaux concernant les recherches d'hydrologie expérimentale sur la vaso-motricité

Ayant mis au point les techniques de perfusion décrites page 29, nous les avons utilisées pour tenter d'éclairer un problème d'hydrologie expérimentale particulièrement intéressant : celui du point d'attaque des eaux minérales sulfureuses sur les muscles vasculaires.

M. Maurice Villaret, en collaboration avec MM. L. Justin-Besançon, P. Boyer et Boucomont, ont eu en effet l'occasion de montrer que certaines eaux sulfureuses des Alpes, telles l'eau de Challes, possèdent des effets cardio-vasculaires particulièrement intenses.

Ce type d'eau sulfureuse possède d'autre part, des avantages intéressants pour la méthode de perfusion : il n'y a pas à craindre, avec ce type d'eau minérale d'obstruction vasculaire liée à un brusque dégagement de gaz carbonique ou à la cristallisation massive des sels dissous.

I. EXPÉRIENCES SUR LA GRENOUILLE

Les résultats, que nous avons enregistrés sur les tracés très démonstratifs que nous présentons ici portent sur les points suivants :

a) *L'action de l'adrénaline*

Il nous a semblé utile de vérifier le bon fonctionnement de notre dispositif physiologique par un test à l'adrénaline, étant donnés les effets vaso-contracteurs de cette substance précisément étudiée par divers auteurs grâce aux techniques de perfusion. Sur le tracé « a », on constate que le remplacement de la solution de Ringer-Locke par une solution d'adrénaline à 1/100.000, détermine un spasme tel des vaisseaux du train postérieur de la grenouille que tout écoulement du liquide est arrêté. Pour rétablir l'écoulement normal, il est nécessaire par deux fois, d'élever à 6 cm. de mercure la pression du liquide de perfusion.

Cet exemple démonstratif suffit à montrer la sensibilité de la méthode.

b) *Action des eaux minérales pures*

Sur le tracé « b », nous avons d'abord enregistré l'écoulement au travers des vaisseaux du train postérieur de la grenouille, d'une solution de Ringer-Locke. On observe sur le tracé que cet écoulement est parfaitement régulier.

Lorsque cette régularité a été constatée pendant un temps suffisant, nous remplaçons le liquide de Ringer-Locke par l'eau sulfureuse. Aussitôt on observe un ralentissement de l'écoulement, le passage de l'eau minérale étant 3 fois plus lent qu'avec une solution de Ringer-Locke.

c) *Action successive de l'eau minérale et de l'eau sulfureuse additionnée d'adrénaline*

Dans un troisième groupe d'expériences, nous avons perfusé successivement la même préparation avec de l'eau sulfureuse, puis avec l'eau minérale additionnée d'adrénaline (de façon à réaliser une solution de 1/100.000 d'adrénaline dans l'eau sulfureuse). Nous avons alors constaté un phénomène extrêmement curieux, à savoir : une suppres-

sion du spasme intense déterminée par l'adrénaline seule à la même concentration.

En effet, le remplacement de la solution de Ringer-Locke par l'eau minérale détermine bien rapidement, un ralentissement de l'écoulement.

Lorsque celui-ci est devenu constant, l'instauration de la perfusion à l'aide de solution d'adrénaline dans l'eau minérale ne détermine plus aucune modification dans l'écoulement du liquide.

Dans une autre expérience poursuivie de la même façon, le remplacement de l'eau sulfureuse par la solution d'adrénaline dans l'eau minérale n'a exagéré que d'une façon très minime le ralentissement de l'écoulement.

L'eau minérale de Challes n'étant pas isotonique, on pouvait supposer que le ralentissement d'un écoulement du liquide devait être dû à des phénomènes d'osmose ou d'œdème au niveau des tissus perfusés : l'altération profonde des parois vasculaires les rendrait ainsi insensibles à l'action de l'adrénaline.

Sans qu'il nous soit possible d'affirmer cette hypothèse, il convient cependant de remarquer que le remplacement de la solution d'adrénaline dans l'eau minérale par le liquide de Ringer-Locke accélère immédiatement le rythme de l'écoulement. Il semble donc bien qu'il s'agit d'une action pharmacodynamique semblable à celle que nous avons mise en évidence dans nos expériences antérieures, à savoir un antagonisme physiologique de l'eau sulfureuse et de l'adrénaline portant sur la fibre musculaire lisse et son innervation autonome.

2. EXPÉRIENCES SUR LE COBAYE

Les résultats que nous avons obtenus sur un homéotherme, (cobaye) se superposent en tous points à ceux que nous avons mis en évidence sur un poïkilotherme (grenouille).

Les tracés que nous présentons illustrent mieux que toute description l'allure du phénomène.

On voit la solution de Ringer-Locke sous une pression de 4 cm. de mercure passer régulièrement à travers la préparation ; en élevant la pression à 9 cm. on constate une accélération de l'écoulement. Le remplacement du liquide de Ringer-Locke par une solution d'adrénaline à 1/50.000 détermine un spasme intense des vaisseaux, et oblige pendant une longue période, à élever la pression à 17 cm. de mercure pour permettre la suite de la perfusion.

L'écoulement étant redevenu régulier, le remplacement du liquide de Ringer-Locke par l'eau de Challes détermine à nouveau un spasme vasculaire.

Tels sont les résultats expérimentaux que nous a procuré l'emploi des méthodes de perfusion chez les animaux à sang froid et à sang chaud. Au point de vue de l'hydrologie expérimentale, ces recherches ne constituent à nos yeux qu'un de nos éléments d'appréciation sur les effets pharmacodynamiques des eaux sulfureuses.

Recherches d'hydrologie expérimentale sur l'innervation vago-sympathique générale

Contrairement à celles que nous avons relatées sur les organes isolés les recherches d'hydrologie expérimentale sur le tonus neuro-végétatif sont parfaitement susceptibles d'être faites sur l'homme au cours même des cures thermales, et c'est ce qui fait tout leur intérêt.

En effet, l'exploration graphique des réflexes végétatifs au cours des cures thermales, pratiquée suivant les techniques si bien mises au point par l'école du Professeur Daniélopou, serait à notre avis, susceptible d'apporter des données précieuses sur le mode d'action de la crénothérapie dans les spasmes musculaires lisses.

Au laboratoire d'Hydrologie et de Climatologie thérapeutique de la Faculté de médecine de Paris, MM. Maurice Villaret et L. Justin-Besançon ont pu mettre en évidence l'effet

incontestable de certaines eaux minérales sur le vagosympathique de l'animal entier. Ces recherches ont porté sur *l'innervation extrinsèque du cœur, sur la pression artérielle, et sur le muscle irien.*

A. RECHERCHES CONCERNANT LES EFFETS DES EAUX MINÉRALES SUR L'INNERVATION EXTRINSÈQUE DU CŒUR.

Ces recherches poursuivies avec la collaboration de MM. Roger Boucomont et Paul Boyer selon la technique décrite page 39, ont permis de mettre en évidence un fait expérimental d'une constance absolue, à savoir : *l'excitation du pneumogastrique par l'injection intraveineuse d'une eau minérale, et la disparition de son action par l'atropinisation préalable.*

L'eau minérale utilisée est l'eau de Challes. Elle est administrée par la veine saphène. Aussitôt après l'injection, en même temps qu'une chute brutale de la pression artérielle (tracé 48) on observe sur le tracé auriculo-ventriculaire une bradycardie considérable et l'arythmie caractéristique de l'excitation vagale (tracé 49).

Les mêmes effets se produisent après chaque nouvelle injection, mais, ce qui donne toute sa valeur à cette expérience c'est que les phénomènes observés précédemment disparaissent complètement lorsque le pneumogastrique est physiologiquement sectionné par l'injection d'atropine. On ne constate, en effet, sur l'animal atropinisé, qu'une légère diminution d'amplitude des battements auriculo-ventriculaires, contemporaine nous le savons d'une chute légère de la pression artérielle, mais on n'observe plus la bradycardie ni l'arythmie du tracé 49 (tracé 50, fig. 50).

Une démonstration irréfutable est ainsi faite de l'action vagomimétique d'une eau minérale.

On pouvait se demander s'il ne fallait pas attribuer le phénomène observé à la grande quantité d'hydrogène sulfuré contenu dans l'eau de Challes. Cette explication est

incomplète : en effet, la même eau, rendue isotonique par du chlorure de sodium, donne un tracé auriculo-ventriculaire et respiratoire complètement différent. De même l'eau d'Uriage, malgré son caractère sulfuré, ne possède nullement les mêmes propriétés comme on peut le constater sur le tracé 51.

Il est facile également de se rendre compte que d'autres constituants, présents dans les eaux minérales, ne produisent pas d'effet semblable. C'est ainsi que l'injection intraveineuse de 50 cc. d'eau de Châtel-Guyon (tracé 52) dont nous avons vu l'action pharmacodynamique puissante sur les organes isolés, est absolument sans effet sur l'innervation extrinsèque du cœur.

B. RECHERCHES CONCERNANT LES EFFETS DES EAUX MINÉRALES SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE.

Les expériences faites sur l'animal entier, ont donné par ailleurs la preuve que les *eaux minérales sont susceptibles d'agir directement sur la pression artérielle* par l'intermédiaire d'une dilatation vasculaire, tout effet cardiaque étant supprimé.

C'est ainsi que l'injection de 20 cc. d'eau de Challes, chez un chien dont le nerf pneumogastrique a été physiologiquement sectionné par l'injection d'atropine détermine une chute de la pression artérielle. Celle-ci ne peut être attribuée à l'effet vagomimétique cardiaque, car, du fait de l'atropinisation cette injection intraveineuse d'eau de Challes ne détermine absolument aucune action vagale sur le cœur. Il suffit de comparer le tracé ainsi obtenu (tracé 53) avec ceux que nous avons présentés précédemment pour illustrer l'effet vagal de l'eau de Challes sur le chien non atropinisé, pour se rendre compte que la chute de la pression artérielle est ici manifestement en rapport avec une augmentation de capacité du réservoir vasculaire, c'est-à-dire avec une vasodilatation.

Il est donc incontestable que outre leur action réflexe sur les artères des membres par l'intermédiaire de la chaleur, des effets mécaniques des douleurs, etc., *les eaux minérales peuvent posséder des propriétés pharmacodynamiques spécifiquement vasodilatatrices* et sont susceptibles, de ce fait, de lever les spasmes vasculaires.

C. RECHERCHES CONCERNANT LES EFFETS DES EAUX MINÉRALES SUR LE MUSCLE TRIEN.

Nous avons reproduit plus haut les courbes tonométriques (tracés 54, 55, 56, 57) que nous avons obtenues par des injections sous-conjonctivales d'eau distillée et de trois eaux minérales très différentes dans leur composition, mais qui offrent le caractère commun d'être isotoniques. L'inspection des courbes suffit à montrer que l'on ne peut tirer aucune conclusion définitive de ces recherches qui révèlent seulement une différence assez nette entre les effets des sources de Châtel-Guyon et Uriage, d'une part, et de La Bourboule, d'autre part.

Essai d'Interprétation

Il est absolument prématuré d'essayer d'interpréter complètement d'après les données de la physique, de la chimie et de la biologie les propriétés pharmacodynamiques des eaux minérales.

Non seulement un tel travail semble fort difficile en raison de la complexité des eaux minérales mais nous doutons même qu'il soit possible : c'est précisément pourquoi ce travail est consacré aux procédés pharmacodynamiques d'études de ces substances complexes.

Nous ne nous dissimulons pas que c'est là une étape préliminaire. Mais d'autres branches des sciences pharmacodynamiques ont subi cette étape : l'étude des extraits opothérapiques par exemple. C'est ainsi que nous ne connaissons pas encore la formule chimique des principes presseurs, ocytociques, antidiurétiques de l'extrait post-hypophysaire : il n'en reste pas moins que, grâce à l'étude de leurs propriétés biologiques nous avançons davantage dans leur connaissance. L'important travail que Mlle Jeanne Lévy (1) a poursuivi sous la direction de M. le Professeur Tiffeneau marque bien cette tendance vers une connaissance plus profonde des substances employées en thérapeutique grâce aux méthodes d'étalonnage biologique.

Force nous est donc, à l'heure actuelle, de nous borner à montrer les difficultés du problème plutôt que de tenter de le résoudre, en reprenant ici la discussion présentée à ce su-

(1) LÉVY. — *Loc. cit.*

jet par MM. Maurice Villaret et L. Justin-Besançon dans leur récent rapport au congrès de Lisbonne.

Bien des pharmacologues affirment avec Torald Sollman « que les eaux minérales sont simplement des solutions des ingrédients du sol et possèdent seulement l'action de ceux de ces ingrédients qui y sont présents en quantité notable » (1). C'est bien là nier le rôle de l'état colloïdal, l'influence de la radio-activité, l'importance de l'état d'ionisation particulier des sels métalliques dans les eaux minérales.

Contrairement à cette assertion, nous allons voir combien il est difficile d'interpréter l'action d'une eau minérale d'après des données chimiques élémentaires et dans ce but nous passerons en revue l'influence des facteurs biologiques, puis l'influence des facteurs physiques, enfin l'influence des facteurs chimiques.

A. — Influence des facteurs biologiques.

I. INFLUENCE DES DIFFÉRENTS ORGANES MUSCULAIRES LISSES ÉTUDIÉS.

Des différentes recherches poursuivies au laboratoire d'Hydrologie de la Faculté et que nous venons d'exposer, on peut déduire le fait suivant déjà établi depuis longtemps par l'empirisme crénologique : une même eau minérale ne produit pas les mêmes effets sur les organes musculaires lisses. *Chaque source thérapeutique possède une action spécifique sur un muscle lisse déterminé, qu'il s'agisse d'un muscle à l'état normal ou d'un muscle en état de spasme expérimental.*

De même, une source minérale donnée peut agir dans un certain sens sur l'animal entier, et dans le sens opposé sur l'organe isolé. Telle est l'eau de Challes qui se révèle puissant excitant du parasymphatique sur l'animal entier et an-

(1) TORALD SOLLMANN. — Loc. cit.

agoniste du même système en ce qui concerne certains organes musculaires lisses isolés.

2. INFLUENCE DE L'ÉTAT PRÉALABLE DES FIBRES MUSCULAIRES LISSES.

Au cours de notre chapitre de résultats expérimentaux nous avons fréquemment signalé des cas démonstratifs d'*inversion* de l'action biologique de la même source minérale en présence de différentes substances médicamenteuses. C'est dire qu'il faut bien se garder de déduire des effets d'une eau minérale sur la fibre musculaire lisse normale son action sur le même muscle malade.

Ainsi la quinidine, inverse l'action de l'eau de la Bourboule sur l'intestin, l'adrénaline celle de l'eau de Contrexville sur l'uretère.

Ces faits concordent avec l'expérience clinique des praticiens hydrologues qui ont depuis longtemps remarqué une susceptibilité particulière aux eaux minérales de tel ou tel organe.

« On ne doit donc pas accepter sans réserves et sans critiques les notions fournies par les expériences biologiques concernant les propriétés des eaux minérales sur les spasmes musculaires lisses, et l'on devra toujours les confronter avec les données de la clinique ».

3. INFLUENCE DES DOSES.

La question de posologie nous a paru particulièrement intéressante. En effet, on peut appliquer aux dosages biologiques de l'action des eaux minérales sur les muscles lisses la définition des dosages biologiques en général, déjà préconisés par le Comité d'Hygiène de la Société des Nations en ce qui concerne les drogues digitaliques, l'adrénaline, les préparations post-hypophysaires, les extraits d'ergot, les arsénobenzènes, l'insuline, les extraits thyroïdiens et les

drogues anthelminthiques. Mlle Jeanne Lévy, dans sa récente thèse de doctorat en médecine intitulée « Essais de dosage et contrôle biologique des substances médicamenteuses », donne du dosage biologique la définition suivante :

« Le dosage biologique d'une substance médicamenteuse consiste, essentiellement, dans la mesure de l'action physiologique plus ou moins spécifique qu'exerce cette substance sur un animal ou sur un organe isolé. Cette mesure, qui peut être effectuée aux différentes phases de l'action de la substance envisagée, comporte la détermination de la quantité de substance nécessaire pour produire soit un effet spécifique passager, soit certains troubles fonctionnels caractéristiques »,

En ce qui concerne les expériences que nous avons rapportées, on a pu constater qu'il y a *un certain rapport entre la dose d'eau minérale employée et ses effets sur la musculature lisse*. Il suffit de se reporter aux schémas des figures 64 et 65, pour observer une proportionnalité nette des effets aux doses. Sans attacher aucune importance au rapport exact qui peut exister sur ces tracés entre l'ampleur des contractions et les doses administrées, nous ne voulons retenir qu'une donnée capitale : c'est qu'en se conformant aux règles d'étalonnage pharmacodynamique *des substances médicamenteuses*, on peut dorénavant fournir une *indication numérique précise de l'action physiologique d'une eau minérale déterminée sur certains muscles lisses*.

Par ailleurs, on a pu remarquer que les quantités de certaines eaux minérales nécessaires et suffisantes pour lever le spasme musculaire lisse étaient parfois extrêmement faibles : 10 cc. d'eau de Challes suffirent pour arrêter la contraction acétylcholinique; 20 cc. d'eau d'Enghien pour supprimer le spasme pilocarpinique du muscle intestinal.

D'autre part, certaines sources thérapeutiques ne déterminent presque aucune réaction du muscle lisse. D'autres eaux minérales possèdent une action amphotrope des plus nettes. Sur les tracés 62 et 63 on peut constater que

l'adjonction de 50 cc. d'eau du Breuil à une préparation d'intestin isolé de lapin amène un relâchement de l'intestin, tandis qu'une nouvelle addition de 50 cc. provoque une forte contraction de celui-ci. On voit donc combien est capitale la notion des doses employées puisque d'une part certaines eaux sont susceptibles de déterminer des effets complètement opposés, et que d'autre part, d'autres eaux amènent des réactions du test biologiques proportionnelles aux doses administrées.

B. — Influence des facteurs physiques

I. INFLUENCE DE LA RADIO ACTIVITÉ.

La radio activité possède sans aucun doute une influence biologique considérable sur le fonctionnement du muscle lisse. Les travaux de Moureu, de Lepape, de Piéry et Millaud montrent à l'évidence que la radioactivité des sources thérapeutiques intervient notablement dans leurs propriétés biologiques.

Plus récemment les Professeurs Giraud, Puech, M. Robert Castagné ont souligné l'intérêt de la radiothérapie dans ses rapports avec la crénothérapie. Ce dernier auteur rappelle les récentes recherches de Stéphan Meyer sur cette question.

Qu'il nous soit permis de faire remarquer que la plupart des expériences d'hydrologie expérimentale concernant les muscles lisses ont été effectuées, au laboratoire d'Hydrologie de la Faculté, avec des eaux peu radioactives de préférence à d'autres qui le sont davantage. En particulier, les recherches ont porté sur les eaux sulfureuses des Alpes plutôt que sur celles des sources pyrénéennes qu'il sera préférable d'aller étudier sur place, en raison de leur forte radioactivité.

Cependant, sur le muscle bronchique isolé, MM. Maurice Villaret, L. Justin-Besançon et G. Vexenat ont recherché l'action d'un corps radioactif, le mésothorium (il s'agissait

d'une bronche qui avait déjà subi l'action contracturante légère de l'arséniate de soude) : après action d'un microgrammes, puis d'un autre de mésothorium, le tracé subit un changement de direction assez net passant de la contraction à la décontraction légère.

Si la radio-activité constitue donc un des éléments de cure des spasmes musculaires lisses dont on ne peut méconnaître l'importance, il n'en reste pas moins vrai que beaucoup d'eaux d'une radioactivité négligeable possèdent à ce point de vue une action pharmacodynamique puissante : leurs propriétés doivent donc être incontestablement rapportées à d'autres éléments.

2. INFLUENCE DE LA CONTRACTURE EN IONS H.

Les recherches récentes des pharmacologues, par exemple celles de R. Waucomont, ont contribué à faire attribuer à la concentration ionique du milieu une importance capitale dans son action sur la fibre musculaire lisse.

Expérimentant sur l'intestin isolé, ce dernier auteur a montré en effet que les substances basiques déterminent une contraction et que les substances acides inhibent tout mouvement, et cela quel que soit l'équilibre minéral. Il a constaté que ce phénomène est sous la dépendance du système nerveux intrinsèque du muscle lisse et persiste même quand le système nerveux extrinsèque est complètement exclu. « L'activité contractile des anses intestinales, écrit Waucomont, est avant tout fonction de l'alcalinité du liquide qui les baigne. Il suffit d'augmenter la basicité du liquide nourricier pour empêcher l'action inhibitrice de l'adrénaline de se manifester ».

Ces données concernant la pharmacodynamie des organes isolés semblent devoir être étendus à l'organisme entier. Dans leur rapport à la Société d'Hydrologie de Paris sur les « Cures thermales et le système nerveux négatif »,

MM. Maurice Villaret et L. Justin-Besançon ont cité les récents travaux des biologistes sur ce sujet.

Une telle constatation est susceptible de nous éclairer sur la façon dont certaines eaux minérales sont capables de lever un spasme musculaire lisse, alors que, par ailleurs, elles ont une action tonique incontestable sur la fibre musculaire.

Ainsi peut s'expliquer en particulier, le paradoxe apparent de certaines cures thermales sodiques qui sont prescrites à la fois à des malades souffrant d'hyperkinésie gastrique, et à des sujets présentant de l'atonie de leur estomac.

Si intéressantes que soient ces données de pharmacodynamie générale, elles ne sauraient suffire cependant à expliquer toute l'action des eaux minérales sur les fibres musculaires lisses.

Examinons, par exemple, l'antagonisme des différentes eaux minérales avec l'adrénaline, propriété soulignée par Waucomont dans la phrase citée plus haut. En se reportant aux expériences décrites dans ce travail nous ne constatons pas de parallélisme net entre cette propriété et la concentration ionique des sources thérapeutiques ; bien plus, la plupart des eaux présentent avec l'adrénaline un antagonisme visible ce qui ne saurait s'expliquer aisément si leur influence était uniquement due à leur action alcalinisante.

D'autre part, le rôle relâchant sur le muscle lisse de l'acidité n'est pas toujours vérifié. C'est ainsi que comme l'ont montré MM. Maurice Villaret, L. Justin-Besançon et Vexenat, l'abaissement à pH 6,1 du milieu où se trouve placée une bronche isolée ne produit aucun relâchement de ce muscle lisse, et à condition d'opérer rapidement, on constate que celui-ci reste même excitable par les paralysants du parasymphatique dans ce milieu relativement acide. Or ce pH 6,1 est précisément celui de l'eau du Mont-Dore, qui est capable, comme nous l'avons vu, de relâcher fortement

et rapidement la bronche isolée contracturée par un excitant du parasympathique.

Il est donc évident que les propriétés si intéressantes de cette eau ne sont pas seulement en relation avec sa concentration ionique, et, comme elle conserve ses mêmes qualités lorsqu'elle est ramenée à l'isotonie, son action ne saurait non plus s'expliquer par sa concentration moléculaire.

Force nous est donc de reconnaître que, quelle que soit l'importance biologique du pH, dont nous avons tenu le plus grand compte dans toutes nos expériences, les variations de la concentration ionique ne peuvent suffire à expliquer toutes les propriétés biologiques des eaux minérales.

3. INFLUENCE DE LA CONCENTRATION MOLÉCULAIRE.

Il est incontestable, que dans toutes les recherches d'hydrologie expérimentale que nous avons rappelées, la concentration moléculaire des eaux minérales a une importance pharmacodynamique très nette. Si certains organes, tel que le ventricule isolé d'*Helix pomatia* (tracés 58 et 59, fig. 58 et 59) supportent bien des variations étendues de cette concentration moléculaire et en font un test pratique d'étude biologique des eaux minérales, nombre de muscles lisses, au contraire, sont extrêmement sensibles aux moindres variations de cette concentration.

MM. Maurice Villaret, L. Justin-Besançon et G. Vexenat ont montré, en effet, que si au lieu d'employer une solution de Ringer-Locke isotonique, on la dilue à volume égal avec de l'eau pure, le muscle bronchique meurt et ne donne plus aucune réaction. De même, les sources du Mont-Dore ne renfermant que 2 gr. 50 de sels par litre environ, ne peuvent être utilisées directement pour l'étude de leur action pharmacodynamique sur la bronche isolée : l'organe est, dans ces conditions, rapidement tué et ne réagit même plus à de très fortes doses de chlorure de baryum.

Rappelons encore la différence profonde des effets physiologiques de l'eau de Challes sur l'animal entier, selon qu'elle est employée pure ou isotanisée, phénomène qui s'explique par le fait même qu'en ramenant une eau quelconque à l'isotonie à l'aide d'un électrolyte, on modifie par cela même son équilibre minéral ; or, celui-ci a une importance considérable en ce qui concerne l'action pharmacodynamique des liquides étudiés.

Mais, tout en reconnaissant le rôle capital de cette concentration moléculaire dans les propriétés pharmacodynamiques des eaux qui furent l'objet de nos recherches, il nous est impossible de ne pas faire à ce sujet quelques remarques singulièrement instructives.

Reportons-nous, par exemple, à nos expériences concernant l'action de l'eau d'Evian sur l'uretère isolé. Celle-ci est, on le sait, fort peu minéralisée. Or, nous voyons les additions de 25, puis 50 cc. de cette eau avec 250 cc. de Ringer-Locke où baigne l'uretère ne changer en rien les contractions de cet organe, alors que l'addition d'une quantité égale d'eau de Vittel, qui est pourtant nettement plus minéralisée, modifie déjà d'une façon très nette ces contractions.

Inversement, lorsque nous ajoutons 10 cc. d'eau de Challes aux 250 cc. de Ringer-Locke, où baigne une préparation d'intestin isolé de lapin contracturé par de l'acétylcholine, nous ne modifions pas sensiblement la concentration moléculaire du milieu, et, cependant aussitôt, le spasme de ce muscle lisse cède complètement.

Il en est de même avec toute une série d'autres eaux minérales vis-à-vis de nombreuses fibres musculaires lisses si bien que nous sommes amenés, par ces expériences, à admettre qu'à concentration moléculaire égale, deux eaux minérales peuvent posséder des propriétés biologiques complètement différentes : c'est, d'ailleurs, ce que le simple bon sens pouvait faire prévoir et ce que l'empirisme et la clinique ont depuis longtemps démontré. En définitive

donc, quelle que soit l'importance de la concentration moléculaire totale dans les propriétés pharmacodynamiques des eaux minérales, il est incontestable qu'elle ne peut permettre d'interpréter intégralement leurs propriétés biologiques.

C. — Influence des facteurs chimiques

1° INFLUENCE DES GAZ DISSOUS.

Les eaux minérales renferment souvent des gaz dissous en très grande abondance. L'un des plus importants, à ce point de vue, est incontestablement l'acide carbonique.

On a pu montrer facilement l'influence de ce corps sur les organes isolés, dans une expérience poursuivie sur le ventricule d'*Helix pomatia*. On a observé que l'eau de La Bourboule arrête les mouvements de cet organe, mais que, si l'on remplace à ce moment cette eau ordinaire par la même dans laquelle CO_2 a été remplacé par O_2 , on voit immédiatement reparaître les mouvements du ventricule isolé (tracé 60).

De même, sur un fragment de muscle bronchique isolé placé dans 20 cc. de liquide de Locke, on fait arriver un courant de CO_2 , après avoir supprimé l'arrivée de O_2 : on constate un relâchement assez net du muscle ; puis on fait agir ensemble l'oxygène et le gaz carbonique : un nouveau relâchement moins marqué se produit. Le muscle a conservé, d'ailleurs, toute sa vitalité, comme le révèle sa contraction facile sous l'influence de l'acétylcholine (tracé 61).

Mais, là encore, si l'on s'en réfère aux expériences que nous avons rapportées dans ce travail on constate qu'il n'y a pas de parallélisme entre l'action pharmacodynamique des sources minérales et leur teneur en gaz carbonique. Certaines eaux, presque complètement dépourvues de CO_2 , possèdent cette action à un degré extrêmement important,

et d'autres, privées de leur gaz carbonique, conservent toutes leurs propriétés pharmacodynamiques sur les muscles lisses.

Il serait intéressant de poursuivre, par les mêmes méthodes, l'étude des autres gaz dissous dans les eaux minérales, y compris ceux dits inertes (hélium, néon, argon), dont les propriétés biologiques ont été jusqu'ici relativement peu explorées à ce point de vue.

Il ne faut pas oublier que, parmi ces divers gaz, l'acide carbonique occupe une place à part ; il possède, en effet, un double rôle pharmacodynamique, car, outre ses propriétés particulières, c'est un acide qui abaisse le pH du milieu. Mais cet acide possède un coefficient de dissociation différent de celui des substances alcalines qu'on rencontre dans les eaux minérales : H^2CO_3 a une dissociation biphasique ; or, nous savons que, dans les acides polybasiques, le premier H est facilement dissocié, tandis que les suivants sont cédés plus difficilement. On doit tenir compte de ce fait dans l'appréciation des propriétés biologiques des eaux minérales riches en CO_2 .

2° INFLUENCE DE IONS ÉLECTRO-POSITIFS.

On a jugé souvent un peu à la légère de l'influence contracturante ou relâchante des différents ions électro-positifs sur la musculature lisse, car, lorsqu'on parcourt la littérature biologique, on est surpris de constater que beaucoup d'auteurs, qui se sont occupés de cette question, n'ont pas tenu compte de la concentration moléculaire ou ionique du milieu.

Les premiers biologistes qui ont étudié l'influence de Na , K , Ca , Mg , par exemple, ajoutaient à leur préparation d'organe isolée, une quantité telle d'électrolytes qu'elle modifiait de façon évidente la concentration moléculaire.

Des auteurs plus récents se sont préoccupés de l'action de ces mêmes ions électro-positifs, sans tenir compte du

pH du milieu. Or, comme le remarque Haffner, « l'activité des cathions est renforcée par la diminution, celle des anions par l'élévation de la concentration en ions. *H* ».

Ainsi que l'a constaté Waucomont, « en dépit de la constitution ionique normale du liquide nourricier, une anse intestinale ne peut se contracter que si l'alcalinité est suffisante ».

Ces réserves étant faites, il est évident que les cathions sont responsables d'une bonne partie des propriétés pharmacodynamiques des eaux minérales.

Sur l'intestin isolé, *Na* et *K* ont une action atonique, *Ca* une action tonique. A quelques auteurs, *K* a paru augmenter l'amplitude des contractions quand on l'ajoute à un liquide de Ringer qui en est dépourvu. Cet effet n'est qu'apparent, car cet ion, dans ce cas, agit comme antagoniste de *Ca*, qui amène la contracture.

Sur la bronche isolée, MM. Maurice Villaret, L. Justin-Besançon et Vexenat ont pu vérifier les expériences de Macht et Ting : *K* donne un relâchement assez marqué ; *Na* est sans effet ; *Ba* fournit une contraction forte et puissante ; enfin, ils ont montré que *Sr* donne une contraction faible.

De toutes récentes recherches de R. W. Whitehead ont complété nos connaissances sur ce point, particulièrement en ce qui concerne l'influence des différents cathions.

Les données relatives à l'action des ions électro-positifs sur les organes isolés pourraient être étendues à l'animal entier, puisque, depuis les recherches de Herzfeld et Lubowski, Danielopolu, Kyllly Barath, nous savons l'importance du taux sanguin du calcium et du potassium dans l'équilibre neuro-végétatif.

Cependant, s'il est déjà difficile, dans une solution artificielle un peu complexe, d'apprécier l'effet pharmacodynamique des différents ions électro-positifs en tenant compte de leur antagonisme réciproque, cette tâche devient totalement impossible en ce qui concerne les eaux minérales,

qui constituent un milieu infiniment complexe. Nous connaissons bien actuellement l'importance biologique des doses, même très petites, de certaines substances minérales. Le pouvoir oligodynamique du cuivre, bien étudié encore récemment par Violle et Giberton ; la quantité infime de sels radio-actifs qui permet la contraction cardiaque dans un Ringer sans potassium, comme l'a révélé Zwardemaker, nous éclairent suffisamment à ce sujet.

Il serait donc tout à fait illusoire de vouloir reconstituer l'action pharmacodynamique d'une eau minérale d'après les proportions de cathions qui entrent dans sa composition. *Il est indispensable, dans tous les cas, de compléter par l'expérimentation biologique les données de l'analyse chimique à ce point de vue.*

3° INFLUENCE DES IONS ÉLECTRO-NÉGATIFS.

Ce que nous venons de dire des cathions, peut facilement être étendu aux anions. Là encore, il faut tenir compte de la constitution en ions H et de la concentration moléculaire du milieu. Ici encore, la complexité même des eaux minérales empêche de tirer des déductions à priori sur leurs propriétés biologiques.

Les recherches que nous avons poursuivies à ce point de vue nous ont conduit, comme nous nous y attendions à des résultats complètement décevants. Voici, par exemple, trois eaux minérales : *La Bourboule, Mont-Dore, Saint-Honoré*, qui possèdent en commun la propriété de relâcher le muscle bronchique. Si nous recherchons quels sont les cathions un peu particuliers qu'elles présentent, nous sommes frappés par l'importance de la silice dans les eaux du Mont-Dore, et par l'existence de l'arsenic dans ces trois eaux, surtout dans celle de La Bourboule, une des plus riches au monde en ce corps.

MM. Maurice Villaret, L. Justin-Besançon et Vexenat ont

donc étudié l'action des ions $Si\ O^2$ et $As\ O^2$ sur le muscle bronchique.

L'arsenate de soude, même à la dose considérable de 2 mg. pour 150 cc. de Ringer-Locke, ne produit aucun relâchement bronchique. Bien au contraire, il donne une légère contraction.

Le silicate de potassium (ou plutôt sa solution ramenée à $pH\ 7,7$ et renfermant une certaine quantité de $Si\ O^2$), à la dose de 2 cg. pour 200 cc. de Ringer-Locke, ne détermine non plus aucun relâchement de la bronche, et ce n'est qu'avec la dose énorme de 20 cg. que nous obtenons une contraction brusque suivie immédiatement d'un relâchement lent, progressif, assez prolongé.

Ainsi rien dans l'action de ces cathions $Si\ O^3$ et $As\ O^3$ ne rappelle celle des eaux minérales qui possèdent la propriété si curieuse de déterminer un relâchement du muscle bronchique normal et contracturé.

Conclusions

Des recherches que nous avons rapportées dans ce travail, nous sommes amené à déduire les conclusions suivantes :

1° *De nombreuses techniques expérimentales utilisées en pharmacodynamie sont applicables malgré leur mise au point souvent délicate, aux études hydrologiques.*

2° Nous avons employé pour nos recherches la technique de l'organe isolé. Il est bien entendu que celle-ci mérite certaines critiques et que les recherches sur l'organe in situ seraient préférables si celles-ci étaient possibles. En l'état actuel de la science seule la technique sur l'organe isolé peut être utilisée. Elle donne des résultats comparables entre eux et d'ailleurs est actuellement universellement employée comme test d'étalonnage de nombreuses drogues.

3° Les eaux minérales possèdent des propriétés pharmacodynamiques puissantes sur la fibre musculaire lisse et son innervation.

4° Cette action est *spécifique*, si bien qu'on peut dorénavant considérer les eaux minérales comme des *agents pharmacodynamiques* dont elles possèdent en effet toutes les propriétés :

a) a constance des effets révélée par la répétition des expériences.

b) la réversibilité d'action, dans certains cas.

c) Leur antagonisme possible avec différentes drogues.

d) Les effets de synergie que l'on peut mettre en évidence sur les organes isolés.

5° Enfin, il est certain que la généralisation de ces méthodes expérimentales sur lesquelles doit désormais s'appuyer l'hydro-climatologie peut nous permettre de préciser nos connaissances biologiques de ces substances complexes que sont les eaux minérales ; il paraît même indiqué d'envisager d'ores et déjà ces procédés comme un moyen d'étalonnage des sources thérapeutiques.

Dans ce travail strictement objectif, nous nous sommes volontairement borné à un exposé de faits scientifiques rigoureusement enregistrés en évitant soigneusement de nous livrer à des hypothèses prématurées ou à des déductions cliniques faciles mais susceptibles d'être interprétées tendancieusement.

Vu, le Doyen, *Vu, le Président,*

BALTHAZARD.

VILLARET.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLETY.

Bibliographie

- M. BAUR. — Studien ueber die Dünndamperistaltik. — Archiv. für exp. Pathol. und Pharmak., Bd. 100, p. 95 et suivantes, 1923.
- BILLARD. — Les eaux minérales milieu biologique. — Centre Médical, 1926, XXXII, n° 8 et 9, août et sept., page 168.
- CHARLES CLIFFORD MACKLIN. — La musculature des bronches et des poumons. — Physiological review, vol. IX, n° 1.
- D. I. MACHT AND GIU-CHIN-TING. — Reponses to drugs of excised bronchies from normal and deaseased animal. — Journ. of Pharm. and exp. thérap., 1921, tome 18, p. 111.
- FUEHNER. — Nachweis u. Bestim. v. Giften. — Urban und Schwarzenburg., 1923, 188.
- HEFFTER. — Handbuch der experim. Pharmakologie. — J. Springer, édit., 1928.
- C. HEYMANS et P. REGNIERS. — Comp. R. Soc. Biol., 1924, p. 89-90.
- A. LAEWEN. — Arch. for experim. Pathol. et Pharm., 51, 1904, 416.
- JEANNE LÉVY. — Essais, dosages et contrôles biologiques des subst. médicamenteuses. — Thèse Paris, 1930, p. 120.
- P. REGNIER. — Archives internat. de Pharm. et de Thérap., 1926, 303-31.
- TORALD SOLLMAN. — A manual of pharmacology. — W. B. Saunders, édit., 3° édit. 1928.
- P. TRENDELENBURG. — Archiv. f. exp. Path. u. Pharm., 63, 1910, 165.
- TRENDELENBURG. — Archiv. f. exp. Path. und Pharm., 81, p. 55, 1917.
- EDG. ZUNZ. — Eléments de pharmocodynamie générale, Masson, édit., 1930.
- VALENTI. — La conoscenza attuali sul meccanismo d'azione delle acque minerali da bagno. — La Medicina Italiana, oct. 1927, p. 600.
- VALENTI. — The properties of medicinal Waters. — Arch. of medical hydrology, janv., 1928, p. 9.
- VEXENAT GEORGES. — La bronche isolée. Recherches de Physiologie et d'Hydrologie expérimentale. — Thèse Paris, n° 159, 1929, A. Legrand, éditeur, 160.
- MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BEZANÇON, ALBERT MARCOTTE et Mlle BERNHEIM. — L'intestin isolé du lapin. Son emploi en hydrologie expérimentale. — Annales de la Société d'Hydrologie, n° 6, A, 1929-1930.

MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BEZANÇON et G. VEXENAT (du Mont-Dore). — Recherches d'hydrologie expérimentale sur le muscle bronchique isolé. — Annales de la Société d'Hydrologie et de Climatologie médicale de Paris, t. LXX, p. 327.

MAURICE VILLARET et L. JUSTIN-BEZANÇON. — Enregistrement simultané des mouvements pendulaires et péristaltiques de l'intestin isolé. — Compte rendu de la Société de Biologie, 19 juillet 1930.

R. WAUCOMONT. — Recherches sur la pharmacodynamie générale de l'intestin. — Arch. internationales de pharmacodynamie et de thérapie, vol. XXXVI, fasc. III, p. 285-386.

